

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

RENATA DAL-PRÁ DUCCI

**PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO DE ARTÉRIA  
CEREBRAL MÉDIA SUBMETIDOS À TERAPIA TROMBOLÍTICA ENDOVENOSA**

CURITIBA

2017

RENATA DAL-PRÁ DUCCI

**PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO DE ARTÉRIA  
CEREBRAL MÉDIA SUBMETIDOS À TERAPIA TROMBOLÍTICA ENDOVENOSA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção de grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Viviane Flumignan Zétola  
Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Christiano Lange

CURITIBA

D824 Ducci, Renata Dal-Prá

Prognóstico de paciente com AVC isquêmico de artéria cerebral média submetidos à terapia trombolítica endovenosa / Renata Dal-Prá Ducci. – Curitiba, 2016.

157f. ; 30 cm.

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Viviane Flumignan Zétola

Co-orientador: Prof. Dr. Marcos Christiano Lange

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina

Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Terapia trombolítica. 3. Trombose venosa. 4. Isquemia cerebral. I. Zétola, Viviane Flumignan. II. Lange, Marcos Christiano. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

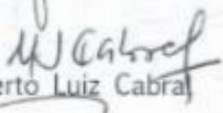
NLMC: WL 355



## PARECER

Aos vinte e sete dias do mês de janeiro do ano de dois mil e dezessete, a banca examinadora constituída pelos PROFESSORES: Dr. Ayrton Roberto Massaro (Hospital Sório Libanês-SP), Dr. Norberto Luiz Cabral (UNIVILLE-SC), Dra. Rosana Hermínia Scola (DCM/UFPR), Dr. Elcio Juliato Piovesan (DCM/UFPR) e ORIENTADORA: Dra. Viviane Flumignan Zetola (DCM/UFPR), exarou o presente parecer sobre a tese de doutorado elaborada por RENATA DAL-PRÁ DUCCI, pós-graduanda concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, intitulada: "PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA SUBMETIDOS À TERAPIA TROMBOLÍTICA ENDOVENOSA". A Banca examinadora considerou que a pós-graduanda apresentou trabalho adequado para tese, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação**, sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Doutora em Medicina Interna**. A banca considerou o trabalho de grande relevância à Saúde Pública, e recomendam a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições, cumpridas outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.

  
Dr. Ayrton Roberto Massaro

  
Dr. Norberto Luiz Cabral

  
Dra. Rosana Hermínia Scola

  
Dr. Elcio Juliato Piovesan

  
Dra. Viviane Flumignan Zetola

Ao meu esposo Raphael, a meus pais, a meus  
sogros e a meu irmão Ricardo, sem os quais nada  
disso seria possível.

## **AGRADECIMENTOS**

Faltam palavras para agradecer a todos que estiveram presentes ao longo dessa incrível jornada.

Há pessoas que nos inspiram... Como alguns de meus professores da época do Colégio e outros que encontro hoje pelo caminho, na Pós-Graduação, no Serviço de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no exercício da Docência. Amigos que se aventuram ao longo da jornada do aprendizado e da construção do conhecimento. Aos alunos que nos motivam a seguir em frente e que nos mostram que tudo isso vale a pena.

Há pessoas que nos fortalecem... E aqui estão elencados amigos de longa data, primos-irmãos, e amigos mais recentes. Amigos que cresci dormindo junto, fofocando até altas horas, chamando de tio e de tia. Amigos que a Medicina e a Docência me presentearam. Amigos que são a família que escolhi para compartilhar todos os momentos, bons e ruins, e que muitas vezes apesar da distância, sei que posso sempre contar e que quando nos encontramos é algo que transcende todas as barreiras do espaço e do tempo.

Há pessoas que sempre estarão conosco e que são responsáveis pelo que somos... Minha família, obrigada por serem como são, por me fazerem acreditar naquilo que sonho e por sempre estarem por perto. A meus pais, Marry e Luciano, agradeço por todo amor, apoio, dedicação e inspiração. A meus avós, minha nonna e meu nonno meu eterno amor. Ao meu irmão Ricardo por ser aquele com as palavras mais sinceras e que tanto estimo.

Há pessoas que fazem tudo ter um sentido... Agradeço a meu esposo Raphael por ser minha fortaleza, o meu equilíbrio e o meu amor.

Gostaria de agradecer também aos pacientes que fizeram parte desse projeto e a todos aqueles que me estimulam a dar o meu melhor. A minha orientadora Dra. Viviane F. Zétola e ao meu co-orientador Dr. Marcos C. Lange por serem pessoas que sempre me incentivaram, presentes na minha formação acadêmica e médica, as quais tanto admiro. A equipe da Neurologia e do Serviço de Doenças

Neuromusculares as quais eu tanto estimo, em especial a Dra. Rosana H. Scola por todo o apoio e por ser uma fonte de inspiração.

Agradeço a Deus pela oportunidade de conviver com pessoas tão especiais e por ser a base que sustenta toda essa trajetória.

"A ciência apoiada na razão, nos permite conhecer o mundo e a pensar em formas de transformá-lo. A literatura e a arte, fundadas na imaginação e na sensibilidade, nos ajudam a compreender as pessoas - sem as quais nenhuma transformação é possível."

Antônio Simão Neto e Mariângela B. Galvão Simão



## RESUMO

O acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) é uma das principais causas de morbimortalidade. A estratificação de fatores de risco para pior prognóstico é fundamental para individualizar seu tratamento. Os objetivos deste trabalho são: diferenciar os fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar e para dependência na alta hospitalar; avaliar os preditores de dependência precoce (em 3 meses) e tardia (após 3 meses); e definir preditores para sobrevida em pacientes após primeiro AVCi, em território de artéria cerebral média (ACM), submetidos à terapia trombolítica endovenosa (TTEV). É um estudo coorte com 169 pacientes com primeiro AVC, em ACM, submetidos à TTEV entre 2010 e 2015 no Serviço de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Dados demográficos, fatores de risco, dados da admissão hospitalar, complicações intra-hospitalares e ambulatoriais, desfechos na alta hospitalar, em 3 meses e após 3 meses, e declarações de óbitos emitidas até maio de 2015 foram avaliados. Análise estatística univariada e modelos de regressão logística bivariada ou multivariada foram realizados. Para análise de sobrevida, o método de Kaplan Meier e a regressão proporcional de Cox foram utilizados. Um total de 169 pacientes, 51% mulheres, com média de idade de  $64,1 \pm 12,9$  anos, foram acompanhados em relação à sobrevida durante 23,6 (8,1-36,2) meses. Dezenove pacientes (11,2%) morreram durante o internamento hospitalar e ao final do estudo 53 pacientes haviam falecido (31,4%), sendo infecção a principal causa de óbito (46%). A taxa estimada de mortalidade cumulativa foi de 41,8% em 5 anos. Os fatores preditores para mortalidade intra-hospitalar foram: idade (OR 1,09, IC 95% 1,03-1,15,  $p=0,004$ ) e NIHSS na admissão (OR 1,17, IC 95% 1,05-1,30,  $p=0,004$ ). Outros dois modelos bivariados foram significativos: idade e tempo sintoma-agulha, e idade e transformação hemorrágica sintomática. Insuficiência cardíaca congestiva (HR 2,89, IC 95% 1,43-5,84,  $p=0,003$ ), fibrilação atrial (HR 3,88, IC 95% 1,30-11,57,  $p=0,015$ ) e transformação hemorrágica sintomática (HR 7,83, IC 95% 3,43-17,92,  $p < 0,001$ ) foram preditores para menor tempo de sobrevida. NIHSS na admissão foi um fator de risco para dependência na alta hospitalar (OR 1,29, IC 95% 1,17-1,42,  $p < 0,001$ ), em 3 meses (OR 1,30, IC 95% 1,16-1,45,  $p < 0,001$ ) e após 3 meses (OR 1,33, IC 95% 1,15-1,54,  $p < 0,001$ ). Enquanto AVCi por aterosclerose de grandes artérias foi um fator de risco para dependência na alta (OR 3,10, IC 95% 1,10-8,76,  $p=0,031$ ) e em 3 meses (OR 4,11, IC 95% 1,31-12,85,  $p=0,014$ ) e pneumonia durante o internamento para dependência em 3 meses (OR 9,17, IC 95% 1,42-59,07,  $p=0,019$ ) e após 3 meses (OR 11,08, IC 95% 1,45-84,73,  $p=0,019$ ). A ocorrência de crises convulsivas pós-alta hospitalar foi um fator de risco para dependência tardia (OR 5,82, IC 95% 1,06-32,01,  $p=0,040$ ). Foi possível, a partir deste trabalho, identificar os fatores preditores de mortalidade e morbidade em pacientes com primeiro AVCi de ACM submetidos à TTEV, e concluir que estes diferem entre si.

Palavras-chaves: Acidente vascular cerebral isquêmico. Terapia trombolítica endovenosa. Artéria Cerebral Média. Prognóstico. Mortalidade. Dependência.

## ABSTRACT

Ischemic stroke (IS) is a major cause of morbidity and mortality. Risk stratification for poor prognosis is essential to individualize medical-decision after IS. The present study aimed to analyze the difference between predictors for in-hospital mortality and for dependence at discharge; to evaluate risk factors for early (at 3 months) and late (after 3 months) dependence; and to determinate the predictors for survival in patients with first-ever IS in the middle cerebral artery (MCA) territory submitted to intravenous thrombolysis (IVT). It is a cohort study with 169 first-ever MCA IS patients who underwent IVT from 2010 to 2015 in the Neurology Service of Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. We evaluated demographic characteristics, risk factors, clinical characteristics at admission, in-hospital and outpatient complications, and outcomes at discharge, 3 months and after 3 months. Mortality was identified based on the death certificates until May 2015. Univariate statistical analysis, and bivariate or multivariate logistic regression were performed. For survival analysis, the Kaplan Meier method and Cox proportional-hazards regression were used. A total of 169 patients, 51% of whom were women, mean age of  $64.1 \pm 12.9$  years, were followed up for 23.6 (8.1-36.2) months. Nineteen patients (11.2%) died as inpatients and at the end of the study 53 patients had died (31.4%). The most frequent cause of death was infection (46%). The estimated cumulative case fatality rate was 41.8% for 5 years. The predictors for in-hospital mortality were age (OR 1.09, 95% CI 1.03-1.15,  $p=0.004$ ) and NIHSS at admission (OR 1.17, 95% CI 1.05-1.30,  $p=0.004$ ). Two other crude models for in-hospital mortality were significant: age and symptom-to-needle time, and age and symptomatic intracerebral hemorrhage. Chronic heart failure (HR 2.89, 95% CI 1.43-5.84,  $p=0.003$ ), atrial fibrillation (HR 3.88, 95% CI 1.30-11.57,  $p=0.015$ ) and symptomatic intracerebral hemorrhage (HR 7.83, 95% CI 3.43-17.92,  $p < 0.001$ ) were significant unfavourable independent long-term outcome predictors. NIHSS at admission was a risk factor for dependence at hospital discharge (OR 1.29, 95% CI 1.17-1.42,  $p < 0.001$ ), at 3 months (OR 1.30, 95% CI 1.16-1.45,  $p < 0.001$ ) and after 3 months (OR 1.33, 95% CI 1.15-1.54;  $p < 0.001$ ). Large artery atherosclerosis stroke is a risk factor for dependence at discharge (OR 3.10, 95% CI 1.10-8.76,  $p=0.031$ ) and at 3 months (OR 4.11, 95% CI 1.31-12.85,  $p=0.014$ ) and pneumonia during hospitalization for dependency at 3 months (OR 9.17, 95% CI 1.42-59.07,  $p=0.019$ ) and after 3 months (OR 11.08, 95% CI 1.45-84.73,  $p=0.019$ ). Seizures after hospital discharge was a risk factor for late dependence (OR 5.82, 95% CI 1.06-32.01,  $p=0.040$ ). It was possible through this study to identify the predictors of mortality and morbidity in patients with first-ever IS in MCA territory submitted to IVT, and to conclude that they differ among themselves.

**Keywords:** Ischemic stroke. Thrombolytic therapy. Middle Cerebral Artery. Prognosis. Mortality. Dependence.

## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 - SUPRIMENTO VASCULAR CEREBRAL .....	20
FIGURA 2 - ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA E SEUS RAMOS PENETRANTES ...	21
FIGURA 3 - ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA E SEUS RAMOS CORTICAIS .....	22
FIGURA 4 - AVALIAÇÃO DO SCORE ASPECTS NA TC DE ADMISSÃO.....	25
FIGURA 5 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO DEMONSTRANDO HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO DO TIPO 2 EM PACIENTE COM AVCi APÓS REALIZAÇÃO DE TTEV .....	30
FIGURA 6 - FLUXOGRAMA REFERENTE À SELEÇÃO DA AMOSTRA DO ESTUDO .....	37
FIGURA 7 - FLUXOGRAMA REFERENTE À SELEÇÃO DA AMOSTRA PARA CADA DESFECHO DO ESTUDO .....	41

## **LISTA DE QUADROS**

QUADRO 1 - SÍNDROMES VASCULARES ISQUÊMICAS CEREBRAIS.....	22
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E CARACTERÍSTICAS DOS AVCi DE ACORDO COM SSS-TOAST .....	28

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - FATORES DE RISCO DOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDO À TTEV.....	45
GRÁFICO 2 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA SSS-TOAST NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.. .....	47
GRÁFICO 3 - COMPLICAÇÕES INTRA-HOSPITALARES MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.. .....	48
GRÁFICO 4 - COMPLICAÇÕES AMBULATORIAIS MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	49
GRÁFICO 5 - CAUSAS DE ÓBITO DURANTE O INTERNAMENTO HOSPITALAR EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	50
GRÁFICO 6 - CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.... .....	50
GRÁFICO 7 - ASSOCIAÇÃO DO PERÍODO DO ÓBITO COM A CAUSA DE ÓBITO EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	51
GRÁFICO 8 - ASSOCIAÇÃO DO PERÍODO DO ÓBITO COM A CLASSIFICAÇÃO SSS-TOAST EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.... .....	52
GRÁFICO 9 - ESCALA DE RANKIN MODIFICADA NA ALTA HOSPITALAR, EM 3 MESES E APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> , REFERENTE AOS PACIENTES VIVOS APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	53
GRÁFICO 10 - PORCENTAGEM DE ÓBITO APÓS 3 MESES DE ACORDO COM A ESCALA DE RANKIN MODIFICADA NA ALTA HOSPITALAR E EM 3	

MESES, REFERENTE AOS PACIENTES VIVOS APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV ....	54
GRÁFICO 11 - PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV, SEGUNDOS OS MODELOS 1 E 2 .....	58
GRÁFICO 12 - PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV, SEGUNDO O MODELO 3.....	59
GRÁFICO 13 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	60
GRÁFICO 14 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	63
GRÁFICO 15 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	64
GRÁFICO 16 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	68
GRÁFICO 17 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	69
GRÁFICO 18 - CURVA ROC PARA NIHSS NA ALTA HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	70
GRÁFICO 19 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	74

GRÁFICO 20 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	75
GRÁFICO 21 - CURVA ROC PARA NIHSS NA ALTA HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	76
GRÁFICO 22 - CURVA DE KAPPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	77
GRÁFICO 23 - CURVA DE KAPPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA CORRELACIONANDO A ETIOLOGIA SSS-TOAST COM O TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	78
GRÁFICO 24 - PREDITORES PARA SOBREVIVÊNCIA EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	82
GRÁFICO 25 - CURVA DE KAPPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA CORRELACIONANDO A ETIOLOGIA SSS-TOAST EMBOLISMO CARDIO-AÓRTICO E FIBRILAÇÃO ATRIAL COM O TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	83

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	55
TABELA 2 - ASSOCIAÇÃO DA VARIÁVEL IDADE COM DEMAIS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS NA ANALISE UNIVARIADA PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	57
TABELA 3 - MODELOS BIVARIADOS PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	58
TABELA 4 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	61
TABELA 5 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	63
TABELA 6 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	65
TABELA 7 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	67
TABELA 8 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	71
TABELA 9 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO <i>ICTUS</i> EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	74
TABELA 10 - PERCENTUAL DE SOBREVIVÊNCIA EM RELAÇÃO AO TEMPO APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV.....	77

TABELA 11 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS COM RELAÇÃO AO TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	79
TABELA 12 - REGRESSÃO DE COX PARA ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV .....	81



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM	-	artéria cerebral média
AIT	-	ataque isquêmico transitório
ASPECTS	-	<i>Alberta stroke program early computed tomographic scoring</i>
AVC	-	acidente vascular cerebral
AVCh	-	acidente vascular cerebral hemorrágico
AVCi	-	acidente vascular cerebral isquêmico
CHC-UFPR	-	Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
DAC	-	doença arterial coronariana
DP	-	desvio-padrão
ERm	-	escala de Rankin modificada
FA	-	fibrilação atrial
FAARV	-	fibrilação atrial de alta resposta ventricular
HAS	-	hipertensão arterial sistêmica
HR	-	<i>hazard ratio</i>
IAM	-	infarto agudo do miocárdio
IC 95%	-	intervalo de confiança de 95%
ICC	-	insuficiência cardíaca congestiva
IMC	-	índice de massa corporal
ITU	-	infecção do trato urinário
Med	-	mediana
Mín - máx	-	valores mínimos e máximos
mmHg	-	milímetros de mercúrio
NIHSS	-	<i>National Institutes of Health Stroke Scale</i>
OR	-	<i>odds ratio</i>
PAD	-	pressão arterial diastólica
PAS	-	pressão arterial sistólica
RM	-	ressonância magnética
RNI	-	razão normalizada internacional
rt-PA	-	ativador do plasminogênio tecidual recombinante
SIM	-	Sistema de Informações sobre Mortalidade

SSS-TOAST	-	<i>Stop Stroke Study Trial of Org 10172 in acute stroke treatment</i>
TC	-	tomografia computadorizada
TTEV	-	terapia trombolítica endovenosa
TTPA	-	tempo de tromboplastina parcial ativada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	19
1.1 ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO	19
1.2 ATENDIMENTO DOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO AGUDO	23
1.2.1 Avaliação inicial dos pacientes com AVC isquêmico agudo	23
1.2.2 Terapia trombolítica endovenosa	25
1.2.3 Classificação etiológica SSS-TOAST	26
1.3 COMPLICAÇÕES INTRA-HOSPITALARES E AMBULATORIAIS APÓS AVCi	29
1.3.1 Complicações intra-hospitalares	29
1.3.2 Complicações ambulatoriais	32
1.4 PROGNÓSTICO E FATORES PROGNÓSTICOS APÓS AVCi	32
<b>2 OBJETIVOS</b>	35
<b>3 METODOLOGIA</b>	36
3.1 CASUÍSTICA	36
3.2 MÉTODOS	37
3.2.1 Dados demográficos e fatores de risco	38
3.2.2 Dados referentes à admissão e à terapia trombolítica endovenosa	39
3.2.3 Investigação	39
3.2.4 Complicações intra-hospitalares e ambulatoriais	40
3.2.5 Desfechos	40
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
<b>4 RESULTADOS</b>	45
4.1 CASUÍSTICA E ANÁLISE DESCRITIVA	45
4.1.1 Dados demográficos e fatores de risco	45
4.1.2 Dados referentes à admissão e à realização de terapia trombolítica endovenosa	46

4.1.3 Dados referentes à investigação complementar.....	46
4.1.4 Complicações intra-hospitalares e ambulatoriais.....	47
4.1.5 Dados descritivos referentes aos desfechos avaliados.....	49
4.2 PREDITORES PARA OS DESFECHOS AVALIADOS.....	54
4.2.1 Mortalidade durante o internamento hospitalar .....	54
4.2.2 Dependência na alta hospitalar.....	60
4.2.3 Dependência em 3 meses.....	64
4.2.4 Dependência após 3 meses.....	70
4.2.5 Análise de sobrevida.....	76
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>84</b>
5.1 PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR .....	85
5.2 PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES E APÓS 3 MESES.....	88
5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA E DE SEUS PREDITORES.....	90
5.4 LIMITAÇÕES E PONTOS POSITIVOS DO ESTUDO.....	93
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>96</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE 1 ESCORES DE AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO APÓS AVCi .....</b>	<b>110</b>
<b>APÊNDICE 2 FICHA DE COLETA DE DADOS .....</b>	<b>112</b>
<b>ANEXO 1 ESCALA DA NIHSS.....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO 2 ESCALA DE RANKIN MODIFICADA .....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXO 3 QUESTIONÁRIO DA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA TRADUZIDO E CULTURALMENTE ADAPTADO PARA A LÍNGUA PORTUGUESA.....</b>	<b>118</b>
<b>ANEXO 4 CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CHC-UFPR.....</b>	<b>119</b>
<b>ARTIGOS .....</b>	<b>121</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No Brasil, a incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) ajustada por idade é de 137 a 168 por 100000 habitantes (LESSA; BASTOS, 1983; CABRAL et al., 1997; MINELLI; FEN; MINELLI, 2007) e está associada ao envelhecimento populacional. (FAVATE; YOUNGER, 2016). A mortalidade após a ocorrência do AVCi está correlacionada com o suporte ofertado pelo sistema de saúde e com as condições sociais e econômicas regionais, isso pode explicar o motivo pelo qual apenas um terço dos óbitos por AVCi ocorrem nos países desenvolvidos. (SARTI et al., 2003; CHANG et al., 2010; MEDIC et al., 2013; FERNANDES et al., 2015; FAVATE; YOUNGER, 2016). No Brasil, as causas mais comuns de mortalidade são as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, mas doenças infecciosas ainda estão entre as cinco causas de óbito mais frequentes, além disso, a diversidade entre as regiões do país e a extensão do serviço público ofertado contribuem para a heterogeneidade desses dados. (INDICADORES E DADOS BÁSICOS, 2012; KUSTER, 2014). O acidente vascular cerebral (AVC) é considerado também a terceira causa mais comum de incapacidade ajustada por anos de vida, tendo um grande impacto socioeconômico. (LOZANO et al., 2012; MURRAY et al., 2012; CABRAL et al., 2015).

### 1.1 ACIDENTE VASCULAR ISQUÊMICO

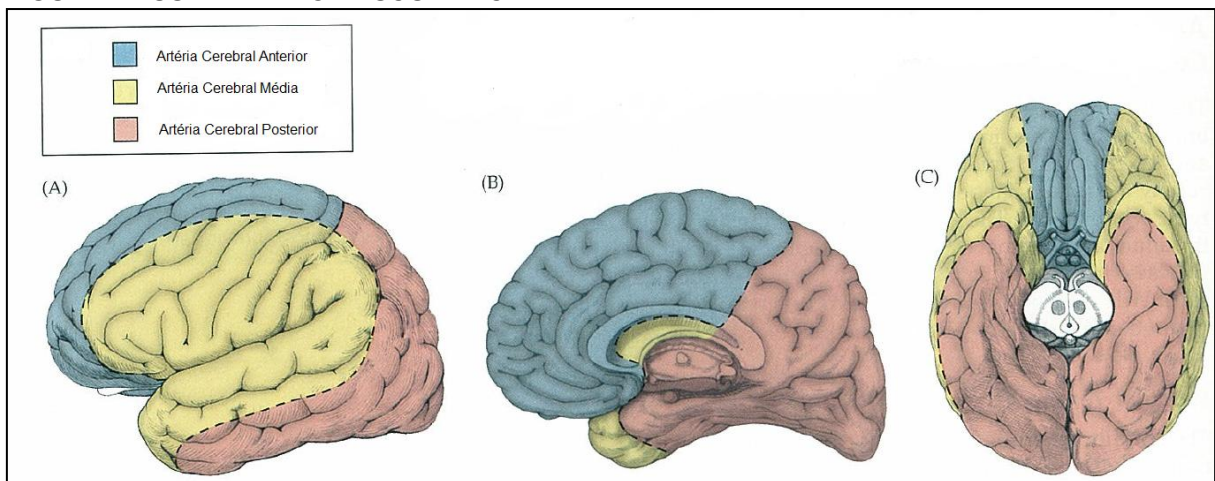
O AVC é definido pelo surgimento súbito de sintomas e/ou sinais neurológicos causados por distúrbio focal (por vezes global) da função cerebral, com duração maior de 24 horas ou que levem à morte, sem outra causa aparente além daquela de origem vascular. (HATANO, 1976). Atualmente, tem-se considerado que pacientes com déficits neurológicos com duração inferior a 24 horas, porém que apresentem imagem de infarto na ressonância magnética (RM), tenham tido AVC. (ELKIND; SACCO, 2010, p. 251; WRIGHT; BRUST, 2010, p. 269).

A expressão "acidente vascular cerebral" engloba os 3 principais distúrbios cerebrovasculares: AVCi, hemorragia subaracnóidea e hemorragia intraparenquimatosa. O AVCi é o mais comum, correspondendo a aproximadamente 70 a 80% dos casos. (BILLER; LOVE, 2004, p. 1209).

O AVCi decorre de uma série de processos patológicos que culminam em uma perfusão tecidual insuficiente. Quando a isquemia não é revertida dentro de um período crítico, resulta em infarto cerebral. O infarto cerebral consiste em uma zona central irreversivelmente lesada, circundada por uma área de penumbra cuja evolução depende da existência de circulação colateral e do tratamento instituído, sendo dependente principalmente do tempo de perfusão inadequada. (BEZERRA; FUKUJIMA; FERRAZ, 2011, p. 254).

Os sintomas neurológicos dos pacientes refletem a localização e o tamanho do infarto cerebral, podendo ser classificados em síndromes vasculares isquêmicas cerebrais e de tronco encefálico. (BILLER; LOVE, 2004, p. 1203-1205; BAEHR; FROTSCHER, 2008, p. 453-462; ROPPER; SAMUELS, 2009, p. 757-771; BRUST, 2010, p. 271-278; BEZERRA; FUKUJIMA; FERRAZ, 2011, p. 258). O suprimento vascular cerebral é feito pela circulação anterior por meio da artéria cerebral anterior e da artéria cerebral média (ACM), ambas provenientes da artéria carótida interna, e pela circulação posterior por meio da artéria cerebral posterior, ramo da artéria basilar. (FIGURA 1). (BLUMENFELD, 2002, p. 369-376).

FIGURA 1 - SUPRIMENTO VASCULAR CEREBRAL



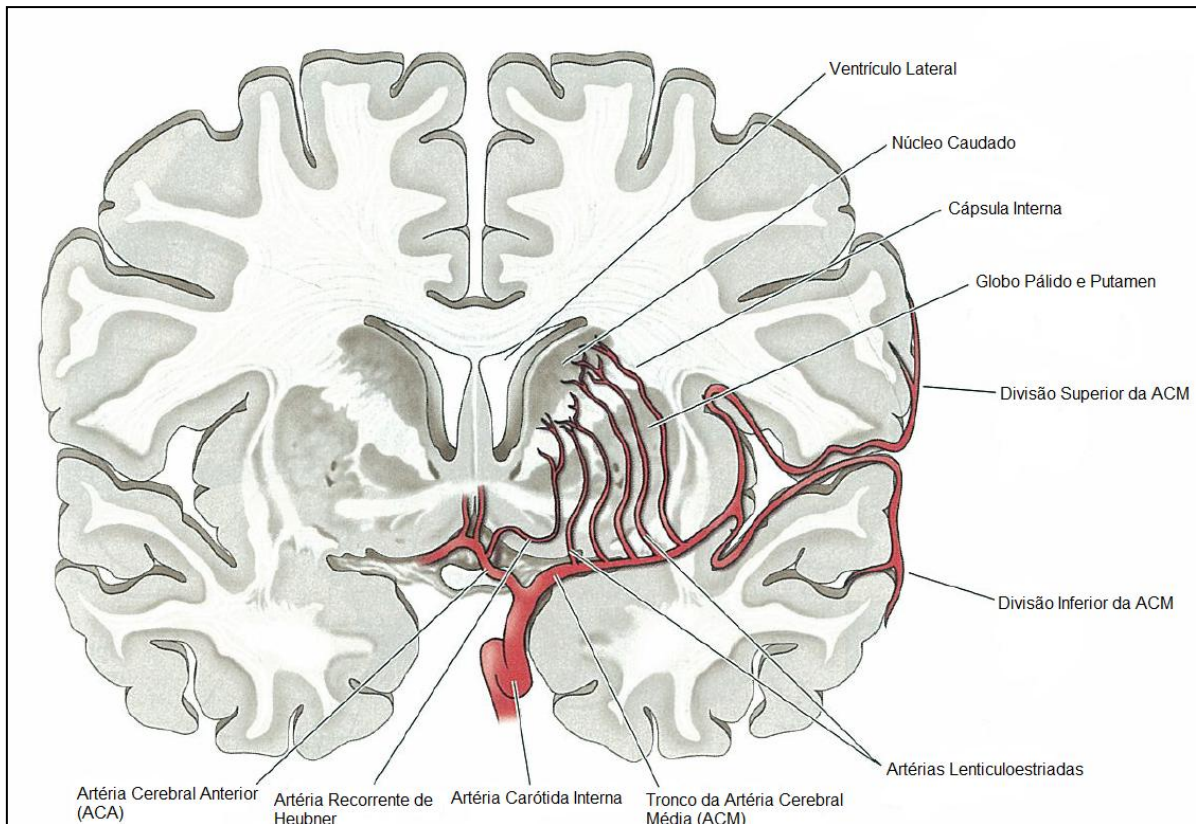
FONTE: Adaptado de BLUMENFELD (2002).

LEGENDA: A) vista lateral  
B) vista medial  
C) vista inferior

O principal território acometido pelo AVCi é o da artéria cerebral média (ACM). (BLUMENFELD, 2002, p. 369-376; BILLER; LOVE, 2004, p. 1204; HEDNA et al., 2013; BRUENING; AL-KHALED, 2015; DORŇÁK et al., 2015). A ACM é o maior ramo da artéria carótida interna, seu tronco principal emite numerosos ramos

penetrantes aos núcleos da base, às cápsulas interna e externa e ao claustro (FIGURA 2). Na profundidade do sulco lateral, a ACM usualmente se bifurca nas divisões superior e inferior, e seus ramos corticais (orbitofrontal, pré-rolândica, rolândica, parietal anterior, parietal posterior, artéria do giro angular, temporo-occipital, temporal posterior e temporal anterior) suprem grandes áreas dorsolaterais dos lobos frontal, parietal e temporal. (BLUMENFELD, 2002, p. 369-376; BAEHR; FROTSCHER, 2008, p. 414). (FIGURA 3).

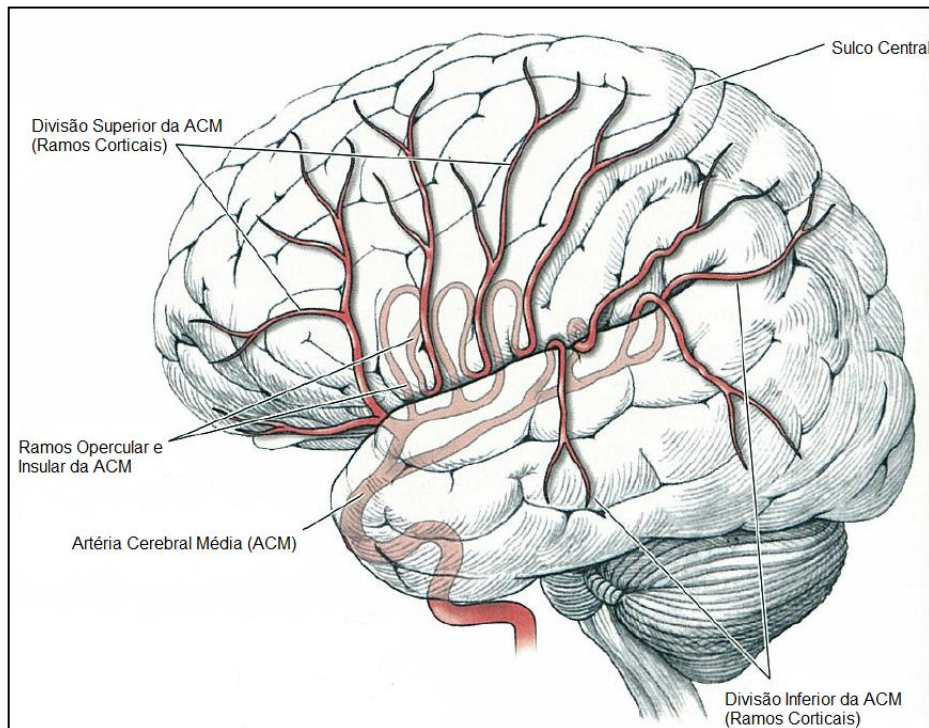
FIGURA 2 - ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA E SEUS RAMOS PENETRANTES



FONTE: Adaptado de BLUMENFELD (2002).

NOTA: ACM = artéria cerebral média.

FIGURA 3 - ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA E SEUS RAMOS CORTICAIS



FONTE: Adaptado de BLUMENFELD (2002).

NOTA: ACM = artéria cerebral média.

As manifestações clínicas do AVCi de ACM dependem do local da oclusão vascular. (QUADRO 1). (BILLER; LOVE, 2004, p. 1203-1205; BAEHR; FROTSCHER, 2008, p. 454-455; ROPPER; SAMUELS, 2009, p. 757-759; BRUST, 2010, p. 271-275; BEZERRA; FUKUJIMA; FERRAZ, 2011, p. 258).

QUADRO 1 - SÍNDROMES VASCULARES ISQUÊMICAS CEREBRAIS

ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA	QUADRO CLÍNICO
Tronco principal	Hemiplegia ou hemiparesia contralateral.  Hemianestesia contralateral.  Hemianopsia homônima contralateral.  Afasia ou anosognosia e heminegligência.
Divisão superior	Hemiplegia ou hemiparesia e hemianestesia (predomínio braquial) contralaterais.  Afasia de Broca ou anosognosia e heminegligência.
Divisão inferior	Afasia de Wernick e/ou transtorno de comportamento não dominante, sem hemiparesia.
Ramos penetrantes	Hemiplegia ou hemiparesia pura contralateral.

FONTE: Adaptada de BILLER; LOVE (2004); BAEHR; FROTSCHER (2008); ROPPER; SAMUELS (2009); BRUST (2010); BEZERRA; FUKUJIMA; FERRAZ (2011).



## 1.2 ATENDIMENTO DOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO AGUDO

O AVCi é uma emergência médica e o adequado reconhecimento dos seus sinais e sintomas e a correta ativação dos serviços de emergência são fundamentais para a instituição do seu tratamento na fase aguda. (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012).

No Brasil, a linha do Cuidado do AVC, instituída pela Portaria do Ministério da Saúde número 665 de 12 de abril de 2012, em conjunto com a Rede de Atenção às Urgências e Emergências, propôs por meio da Rede Nacional de Atendimento ao AVC novas estratégias para a redução de sua incidência, mortalidade e morbidade, dentre elas estão: o aumento do número de Unidades de AVC, ajuste do reembolso referente ao atendimento destes pacientes, uso de telemedicina, aumento dos investimentos destinados à prevenção de fatores de risco para AVC, a programas de reabilitação e de suporte familiar e para treinamento das equipes de saúde, além de campanhas de conscientização da população sobre AVC. (MARTINS et al., 2013; AVEZUM et al., 2015; REDE BRASIL AVC, 2016).

### 1.2.1 Avaliação inicial dos pacientes com AVC isquêmico agudo

Os pacientes com suspeita de AVCi devem ser inicialmente avaliados quanto suas funções vitais e serem clinicamente estabilizados. (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012).

Idealmente esses pacientes devem ser examinados e tratados por um neurologista em até 15 minutos do momento da admissão. (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012). A escala de AVC do Instituto Nacional de Saúde (do inglês *National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS) é atualmente a escala mais utilizada para avaliação dos pacientes com AVCi. (ANEXO 1). (CÔTÉ et al., 1989; DE HAAN et al., 1993; KASNER et al., 1999; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA, 2013). Tendo sido formulada por Brott et al. (1989) com o objetivo de que fosse utilizada em ensaios clínicos de AVCi agudo, a escala da NIHSS apresenta uma alta correlação interexaminador e relaciona-se com o prognóstico e com o volume de infarto desses pacientes. (KASNER, 2006).

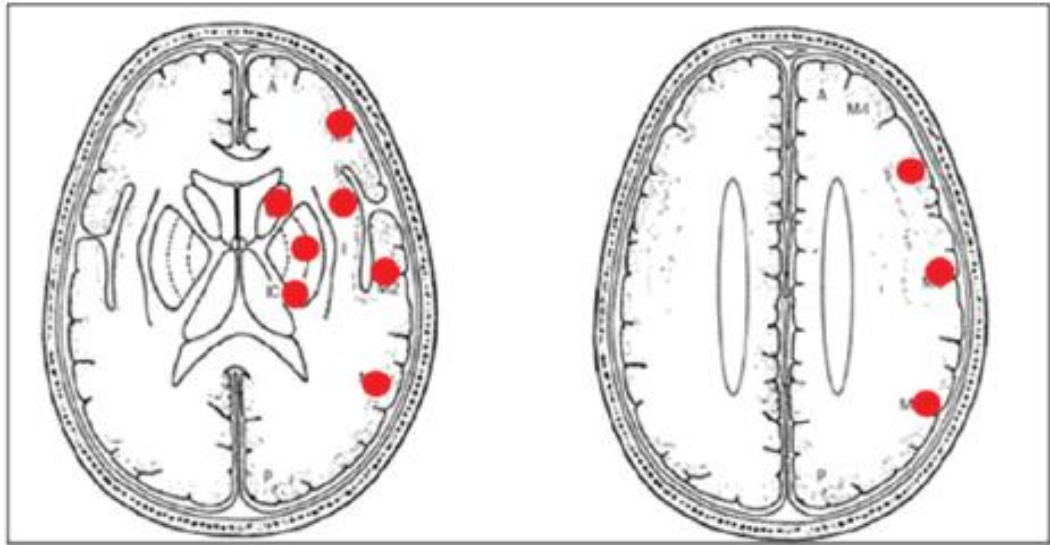
O mérito da escala da NIHSS inclui sua simplicidade, tempo pequeno para a sua execução, alta correlação entre diferentes grupos de examinadores (incluindo

não-neurologistas) (ALBANESE et al., 1994; GOLDSTEIN; SAMSA, 1997; DEWEY et al., 1999; MEYER et al., 2008), validade para a língua portuguesa (CINCURA et al., 2009) e possibilidade de prever o prognóstico dos pacientes após AVCi. (ADAMS et al., 1999; SCHLEGEL et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2009; NEDELTCHEV et al., 2010). É uma escala capaz de quantificar o exame neurológico, no entanto, é direcionada principalmente para quando o território acometido é o da ACM. (KASNER, 2006).

A avaliação inicial desses pacientes também deve incluir a realização de uma neuroimagem em até 25 minutos da admissão com o objetivo de excluir a ocorrência de hemorragia subaracnóidea, hemorragia intraparenquimatosa e outros possíveis diagnósticos diferenciais. A tomografia computadorizada (TC) sem contraste é capaz de identificar 90-95% dos casos de hemorragia subaracnóide e aproximadamente 100% dos casos de hemorragia intraparenquimatosa. Além disso, é de rápida execução e de baixo custo quando comparada à realização de RM. Por isso, em muitos centros é o exame de imagem de escolha a ser realizado nesses pacientes. (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012).

Nos pacientes com AVCi em território da ACM, o uso do escore ASPECTS na TC de crânio da admissão é capaz de quantificar as alterações isquêmicas precoces, subdividindo o território da ACM em 10 regiões padronizadas avaliadas em 2 cortes da TC de crânio. Conforme a FIGURA 4, cada uma das áreas marcadas em vermelho com hipodensidade precoce diminui um ponto no escore. Uma TC normal tem escore ASPECTS igual a 10, enquanto um escore igual a zero indica comprometimento de todo o território da ACM. Além disso, o ASPECTS é capaz de se correlacionar com o prognóstico dos pacientes, sendo que um escore menor ou igual a 7 indica pior prognóstico. (PEXMAN et al., 2001; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA, 2013).

FIGURA 4 - AVALIAÇÃO DO ESCORE ASPECTS NA TC DE ADMISSÃO



FONTE: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA (2013).

NOTA: TC = tomografia computadorizada.

Alguns exames laboratoriais devem ser feitos para diagnóstico diferencial, como o de hipoglicemia, e para guiar a decisão terapêutica. Além disso, esses pacientes devem ser monitorados e seus níveis pressóricos manejados adequadamente. Caso esses pacientes tenham menos de 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas do AVCi, eles devem ser avaliados quanto a possibilidade de realização da terapia trombolítica endovenosa (TTEV) com o uso do ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA). (OLIVEIRA-FILHO et al., 2012).

### 1.2.2 Terapia trombolítica endovenosa

O rt-PA nas primeiras 4 horas e 30 minutos do início do AVCi demonstrou uma melhora significativa no prognóstico precoce e tardio desses pacientes (ADAMS et al., 2007; WAHLGREN et al., 2007; LEES et al., 2010), sendo considerado um tratamento adequado para o AVCi agudo (nível de evidência 1A) (MARTINS et al., 2012) e atualmente recomendado por diferentes diretrizes. (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995; ADAMS et al., 2007; HACKE et al., 2008; MARTINS et al., 2012; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; JAUCH et al., 2013; AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 2013).

Os critérios de inclusão para o uso da TTEV com rt-PA são os seguintes: a. AVCi em qualquer território encefálico; b. possibilidade de se iniciar a infusão de rt-PA dentro de 4 horas e 30 minutos do início dos sintomas; c. TC ou RM de crânio sem evidência de hemorragia; d. idade superior a 18 anos. (MARTINS et al., 2012).

São considerados critérios de exclusão: a. uso de anticoagulantes orais com tempo de protrombina > 15 segundos (RNI >1,7); b. uso de heparina nas últimas 48 horas com tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) elevado; c. AVCi ou traumatismo craniano grave nos últimos 3 meses; d. antecedentes de hemorragia intracraniana ou malformação vascular cerebral; e. TC de crânio com hipodensidade precoce maior que um terço do território da ACM; f. pressão arterial sistólica  $\geq 185$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg refratária ao tratamento anti-hipertensivo; g. melhora rápida e completa dos sintomas e sinais no período anterior ao início da TTEV; h. déficits neurológicos leves (sem repercussão funcional significativa); i. cirurgia de grande porte ou procedimento invasivo nos últimos 14 dias; j. hemorragia geniturinária ou gastrointestinal nos últimos 21 dias, ou história de varizes esofagianas; k. punção arterial em local não compressível na última semana; l. coagulopatia com tempo de protrombina prolongado (RNI >1,7), TTPA elevado ou plaquetas  $< 100000/\text{mm}^3$ ; m. glicemia  $< 50$  mg/dL com reversão dos sintomas e sinais após a correção; n. evidência de endocardite, êmbolo séptico ou gravidez; o. infarto agudo do miocárdio (IAM) recente (últimos 3 meses); p. suspeita de hemorragia subaracnóide ou dissecção aguda de aorta. (MARTINS et al., 2012).

A infusão do rt-PA deve ser feita na dose de 0,9 mg/Kg (máximo: 90 mg), sendo que 10% da dose deve ser administrada em bolus em um minuto e o restante nos próximos 60 minutos. Esses pacientes devem ser rigorosamente monitorados em relação aos seus sinais vitais, ao exame neurológico e a sinais de complicações hemorrágicas, pelo menos nas primeiras 24 horas após TTEV. (MARTINS et al., 2012).

### 1.2.3 Classificação etiológica SSS-TOAST

Durante o internamento dos pacientes com AVCi agudo, é fundamental o reconhecimento da sua etiologia para direcionar o tratamento específico, principalmente após a fase aguda, para que a prevenção secundária adequada seja

adotada, além de possibilitar estimar o risco de recorrência. Existem atualmente diversos sistemas de classificação dos subtipos de AVCi, sendo a classificação de SSS-TOAST uma das mais utilizadas e que subdivide a etiologia do AVCi em: aterosclerose de grandes artérias, embolismo cardio-aórtico, oclusão de pequenas artérias, outras causas e indeterminado. (AY et al., 2005). (QUADRO 2). Quando comparada a classificações mais recentes, apresenta concordância adequada e uma proporção semelhante de indivíduos com AVCi sem uma etiologia determinada. (MARMANE et al., 2010; WOLF et al., 2012). Porém, segundo Amarenco et al. (2009), algumas precauções devem ser tomadas no seu uso, principalmente em relação ao grupo de pacientes classificados como de etiologia indeterminada, por esse ser um grupo muito heterogêneo, que inclui pacientes que apresentam mais de uma etiologia evidente para a ocorrência do AVCi e também pacientes com investigação completa negativa, fato que poderia ser um viés na avaliação desse grupo. Outra consideração é de que a classificação SSS-TOAST identifica o mecanismo mais provável e de maior contribuição para o AVCi, porém deve-se atentar para as interações etiológicas frequentemente presentes nesses pacientes. (AY et al., 2005). Apesar disso, é uma classificação validada, prática e amplamente utilizada em diferentes estudos. Inclusive em estudos sem um perfil etiológico específico, o fato de possibilitar a criação de um menor número de subgrupos a respeito da causa do AVCi facilita as análises estatísticas.

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA E CARACTERÍSTICAS DOS AVCi DE ACORDO COM SSS-TOAST

ETIOLOGIA	CARACTERÍSTICAS
Aterosclerose de grandes artérias	<p>Doença vascular obstrutiva (<math>\geq 50\%</math>) ou oclusiva decorrentes de aterosclerose em artérias extracranianas ou intracranianas compatíveis com o território do AVCi.</p> <p>Ausência de infarto agudo em outro território vascular que não aquele relacionado à oclusão ou à estenose arterial.</p>
Embolismo cardio-aórtico	<p>Presença de uma fonte cardíaca de alto risco para embolia cerebral.</p> <p>Alto risco: valva protética mecânica ou biológica, valvopatia mitral ou aórtica de etiologia reumática, fibrilação atrial crônica ou paroxística, trombo em átrio esquerdo e em ventrículo esquerdo, doença do nó sinusal, <i>flutter</i> atrial persistente, infarto agudo do miocárdio recente (<math>&lt; 4</math> semanas), cardiomiopatia dilatada, acinesia segmentar em ventrículo esquerdo, doença arterial coronariana com fração de ejeção <math>&lt; 28\%</math>, insuficiência cardíaca congestiva sintomática com fração de ejeção <math>&lt; 30\%</math>, fibroelastoma papilar, mixoma atrial esquerdo, endocardite infecciosa, endocardite trombótica não-bacteriana.</p>
Oclusão de pequenas artérias	<p>Evidência, em exame de imagem, de um infarto agudo clinicamente significativo, único, menor do que 20 mm no maior diâmetro, no território de artérias penetrantes de base ou em tronco encefálico e na ausência de lesão na artéria que originou o ramo penetrante.</p>
Outras causas	<p>Presença de patologia específica que envolva, de maneira clinicamente compatível, artérias cerebrais.</p> <p>Exemplos: dissecação arterial, doença vascular extracraniana ou intracraniana de origem inflamatória ou infecciosa, doenças intrínsecas da parede arterial, desordens das plaquetas e da hemostasia, AVC associado à migrânea ou a drogas, trombose venosa cerebral, síndromes hereditárias, síndrome de hipoperfusão por falha de bomba, hiperviscosidade, alteração do tônus vascular, iatrogenia.</p>
Indeterminado	<p>Etiologia não classificada: duas ou mais causas identificadas.</p> <p>Etiologia desconhecida: avaliação básica completa e negativa ou avaliação incompleta.</p>

FONTE: Adaptada de AY et al (2005).

### 1.3 COMPLICAÇÕES INTRA-HOSPITALARES E AMBULATORIAIS APÓS AVCi

As complicações após o AVCi em pacientes submetidos à TTEV podem ser divididas de acordo com a época em que ocorrem, podendo acontecer em uma fase hiperaguda, que consiste nas primeiras horas após o AVCi e que estão associadas com as terapias de reperfusão como a TTEV; em um fase subaguda em que o paciente ainda está hospitalizado e diversas complicações neurológicas e sistêmicas podem ocorrer; e por fim em uma fase crônica, após a alta hospitalar, na qual a recorrência do AVCi também deve ser prevenida. (BUSTAMANTE et al., 2016).

#### 1.3.1 Complicações intra-hospitalares

Após a realização da TTEV, estima-se que a recanalização ocorra em torno de 50% dos casos, dependendo da gravidade do AVCi estimada pela escala da NIHSS, da localização da oclusão arterial, da pressão arterial sistêmica e dos níveis glicêmicos durante o procedimento e também da presença de circulação colateral. (SAQQUR et al., 2007). Além disso, a recanalização nem sempre é efetiva, e é possível que ocorra a reoclusão arterial e outras complicações hiperagudas, como a transformação hemorrágica.

A transformação hemorrágica pode variar desde a presença de pequenas petéquias assintomáticas até hematomas intracerebrais que causam hipertensão intracraniana. (BUSTAMANTE et al., 2016). Nem todas as transformações hemorrágicas são deletérias, a presença de transformação petequial pode ser considerada como um sinal de reperfusão e de prognóstico favorável. (MOLINA et al., 2002). Por isso, é a transformação hemorrágica sintomática, aquela caracterizada pela presença de hematoma intraparenquimatoso do tipo 2 nas primeiras 36 horas do AVCi associada à piora de 4 pontos na escala da NIHSS, que carece de atenção. (FIGURA 5). (WAHLGREN et al., 2008; AL-KHALED; MATTHIS; EGGERS, 2014). Alguns estudos tem associado idade, gravidade do AVCi, pressão arterial sistêmica, hiperglicemia na admissão, diabetes e sinais precoces de infarto na imagem de admissão com a ocorrência de transformação hemorrágica, (LANSBERG; ALBERS; WIJMAN, 2007; KHATRI; WECHSLER; BRODERICK, 2007)

havendo sido propostas algumas escalas preditoras. (LOU et al., 2008; MENON et al., 2012; STRIBIAN et al., 2012; STRIBIAN et al., 2014).

FIGURA 5 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO DEMONSTRANDO HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO DO TIPO 2 EM PACIENTE COM AVCi APÓS REALIZAÇÃO DE TTEV



FONTE: ROCHA; VEDOLIN; MENDONÇA (2012).

NOTA: AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

Após a fase hiperaguda, a cascata isquêmica desencadeia processos de estresse oxidativo e reações inflamatórias que repercutem tanto a nível funcional como estrutural. Esses mecanismos geram a perda da barreira hematoencefálica com consequente edema vasogênico. Quando o edema vasogênico ocasiona aumento da pressão intracraniana de modo a desviar as estruturas da linha média, tem-se o AVCi maligno. Esse tipo de infarto geralmente representa 10% dos AVCi em território de ACM e apresenta alta mortalidade e morbidade. (BUSTAMANTE et al., 2016). Outras complicações podem ocorrer na fase aguda, tais como, crises convulsivas, arritmias, IAM e infecções.

O AVC representa a principal causa de epilepsia nos idosos. A incidência acumulada de epilepsia após AVC nos primeiros 6 meses é estimada em 2,5%. (BLADIN et al., 2000). Alguns estudos tem sugerido que a ocorrência de crises convulsivas tanto durante a hospitalização como após a alta hospitalar estão



associadas com maior mortalidade, maior tempo de hospitalização e maiores índices de dependência nos pacientes com AVC agudo. (BURNEO; FANG; SAPOSNIK, 2010).

As complicações cardíacas são frequentes após o AVC, principalmente por serem condições que compartilham fatores de risco semelhantes, além de que doenças cardiológicas frequentemente estão implicadas na etiologia do AVCi. A maior ocorrência dessas complicações na fase aguda está associada a distúrbios na homeostase e no controle autonômico, fato que pode aumentar a prevalência de arritmias, por exemplo. (KUMAR; SELIM; CAPLAN, 2010). A ocorrência de IAM durante a hospitalização em pacientes após AVC é estimada em 2,3%. (BUSTAMANTE et al., 2016).

Infecção após AVC é uma das principais complicações e causas de mortalidade nesses pacientes, sendo a pneumonia e a infecção de trato urinário (ITU) as principais. (BUSTAMANTE et al., 2016). A fisiopatologia da pneumonia após o AVC correlaciona a broncoaspiração com o estado induzido de imunossupressão presente nesses pacientes. (HANNAWI et al., 2013). A broncoaspiração está associada com a presença de disfagia orofaríngea neurogênica e com a alteração do nível de consciência, sendo que atualmente existem softwares capazes de avaliar a probabilidade de associar a aspiração com a ocorrência de pneumonia. (PINTO, 2014). Acredita-se que o estado de imunossupressão se deve a ativação dos sistemas simpático, parassimpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, ocasionado aumento da atividade anti-inflamatória Th2, aumento da secreção de glicocorticoides e ocorrência de linfocitopenia. Estudos sugerem que essas alterações estão principalmente relacionadas com AVC de grande volume e quando há acometimento da região insular. (HANNAWI et al., 2013). Nesses pacientes a mobilização precoce, entre 24 e 48 horas, é segura e factível, (POLETTO et al., 2015) e possivelmente pode reduzir a ocorrência de pneumonia, ao contrário da instituição de antibioticoterapia profilática cujos resultados são mais controversos. (BUSTAMANTE et al., 2016).

Outras possíveis complicações durante o internamento hospitalar são a trombose venosa profunda, a hemorragia digestiva e o *delirium*. (BUSTAMANTE et al., 2016).

### 1.3.2 Complicações ambulatoriais

Diferentes cenários podem ocorrer após a alta hospitalar. Em um extremo, há pacientes independentes para as atividades de vida diária cujo principal objetivo será prevenir novos eventos, a partir de modificações de estilo de vida e de uma prevenção secundária adequada. E no outro extremo, há pacientes com incapacidades graves nos quais, além da prevenção secundária, diversas complicações necessitarão ser manejadas. (BUSTAMANTE, 2016).

Estima-se que 50% da incidência da recorrência do AVC ocorra nos primeiros 14 dias e que a prevenção secundária seja capaz de reduzir o risco de sua ocorrência em 70 a 80%. Outras complicações frequentes são a maior incidência de quedas, fraturas, em especial a de quadril, dor, fadiga e depressão. Essas condições, além de reduzir a qualidade de vida desses pacientes, podem aumentar a mortalidade. A incidência de depressão maior em pacientes após AVC em um estudo coorte brasileiro foi de 25,1% durante 1 ano de acompanhamento. (DE MELLO et al., 2015). Crises convulsivas e infecções também necessitam ser investigadas e tratadas, uma vez que podem ocorrer não apenas na fase aguda, mas também após a alta hospitalar e, inclusive, Bravata et al. (2007) demonstraram que a principal causa de readmissão hospitalar após AVCi foi pneumonia. Estima-se que 38% dos pacientes após 3 meses do AVC apresentam dano cognitivo. A ocorrência de demência após AVC está associada com indivíduos mais idosos, maior gravidade do AVCi, doenças cardiológicas e presença de atrofia cerebral na imagem da admissão. (BUSTAMANTE, 2016).

Todas essas complicações, agudas e crônicas, podem ser barreiras para a recuperação do paciente após o AVCi, por isso, devem ser prevenidas, identificadas precocemente e tratadas de forma adequada.

### 1.4 PROGNÓSTICO E FATORES PROGNÓSTICOS APÓS AVCi

A mortalidade após AVCi ocorre em função das condições prévias do paciente, da extensão da lesão e do tratamento recebido. No AVCi o período de maior mortalidade é logo imediatamente após o evento agudo, sendo a incidência de 8 a 20% nos primeiros 30 dias. Mesmo após esse período, o risco continua 3 a 5

vezes maior em relação ao restante da população. (BEZERRA; FUKUJIMA; FERRAZ, 2011, p. 253).

Além da sobrevida, é importante avaliar o grau de dependência dos pacientes após AVCi, uma vez que, além de ser um indicador de eficácia da TTEV, está correlacionada com a ocorrência das complicações ambulatoriais e com a sobrevida desses pacientes. (BUSTAMANTE et al., 2016). A escala de Rankin foi formulada em 1957 e revisada em 1988, sendo atualmente a escala mais utilizada para avaliar dependência após o AVC. (ANEXO 2). (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA, 2013). Sua validade e correlação interexaminador foram demonstradas em diferentes estudos, assim como sua relação com outras escalas e com o tamanho do infarto. (KASNER, 2006). Outra vantagem do uso da escala de Rankin modificada (ERm) é por ser validada para o uso no Brasil e também para o uso a partir de entrevistas telefônicas estruturadas em língua portuguesa. (ANEXO 3). (CINCURA et al., 2009; BAGGIO et al., 2014).

Fatores prognósticos relacionados com a mortalidade precoce e a tardia após AVC foram relatados em diferentes países, incluindo o Brasil (PETTY et al., 2000; ERIKSSON; OLSSON, 2001; COLLINS et al., 2003; APPELROS; NYDEVIK; VIITANEN, 2003; DE JONG et al., 2003; HERDIE et al., 2003; TRUELSEN et al., 2003; VERNINO et al., 2003; BRAVATA et al., 2007; CARTER et al., 2007; CHANG et al., 2010; KUSTER et al., 2014; CABRAL et al., 2015; AMITRANO et al., 2016). Além disso, diversos estudos têm sido feitos na tentativa de criar escores que possibilitem quantificar o risco de uma evolução desfavorável (exemplos: iScore, TPI, DRAGON, ASTRAL, HAT score, SPAN-100). (APÊNDICE 1). No entanto, a grande maioria desses escores não diferencia mortalidade de dependência, são complexos ou ainda não apresentam grupo controle no seu processo de validação, o que resulta em dificuldade na sua aplicação e interpretação. (KENT et al., 2006; LOU et al., 2008; SAPOSNIK et al., 2011; NTAIOS et al., 2012; SAPOSNIK et al., 2012; STRBIAN et al., 2012; SAPOSNIK; GUZIK; REEVES; OVBIAGELE; JOHNSTON, 2013). Outros trabalhos enfocam na resposta terapêutica à TTEV, indicando que os fatores associados com uma melhor resposta são: menor tempo sintoma-agulha, ou seja menor tempo entre o início dos sintomas e realização da TTEV, menor idade, normoglicemia, ausência de comorbidades (cardiovasculares e

diabetes) e AVCi com sintomas leves. (WEIMAR et al., 2007; KONIG et al., 2008). Em contrapartida, idade avançada, sintomas mais graves (NIHSS >20), hiperglicemia na admissão e insuficiência cardíaca congestiva estão associados com pior resposta à TTEV. (GERMAN STROKE STUDY COLLABORATION, 2004; SAPOSNIK et al., 2004; SOLBERG et al., 2007).

Pelo fato de o AVCi apresentar uma alta incidência e ser uma das principais causas de óbito e de morbidade, a identificação de preditores de mortalidade e sua diferenciação com os fatores de risco para dependência nos pacientes com AVCi submetidos à TTEV, principalmente em território de ACM, são de fundamental importância para a elaboração de estratégias específicas para o manejo adequado destes pacientes. No entanto, a maioria dos estudos até então realizados analisaram diferentes tipos de AVC em conjunto, sem distinguir o território afetado e/ou o tratamento realizado, ou então não diferenciaram mortalidade de dependência, justificando a necessidade de novos estudos sobre esse tema.

## 2 OBJETIVOS

1. Comparar os preditores para mortalidade durante o internamento hospitalar com os fatores de risco para dependência na alta hospitalar nos pacientes com primeiro AVC isquêmico, no território de artéria cerebral média, submetidos à terapia trombolítica endovenosa.
2. Identificar os preditores para dependência precoce (em 3 meses) e tardia (após 3 meses) nos pacientes com primeiro AVC isquêmico, em território de artéria cerebral média, submetidos à terapia trombolítica endovenosa.
3. Determinar os preditores de sobrevida nos pacientes com primeiro AVC isquêmico, em território de artéria cerebral média, submetidos à terapia trombolítica endovenosa.

### 3 METODOLOGIA

Estudo coorte histórica com base em banco de dados de pacientes com o diagnóstico de primeiro AVCi de ACM submetidos à TTEV no Serviço de Neurologia do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR) entre 01/03/2010 e 28/02/2015. Este estudo é uma subdivisão do projeto CAAE 19474013.0.0000.0096, que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CHC-UFPR com dispensa de uso de termo de consentimento livre e esclarecido. (ANEXO 4).

Foi realizado estudo piloto avaliando a influência do acometimento do lado da ACM no prognóstico de pacientes com AVCi submetidos à TTEV para criação de banco de dados e melhor elaboração da metodologia a ser desenvolvida neste estudo, conforme artigo publicado pelo autor. (DUCCI et al., 2015).

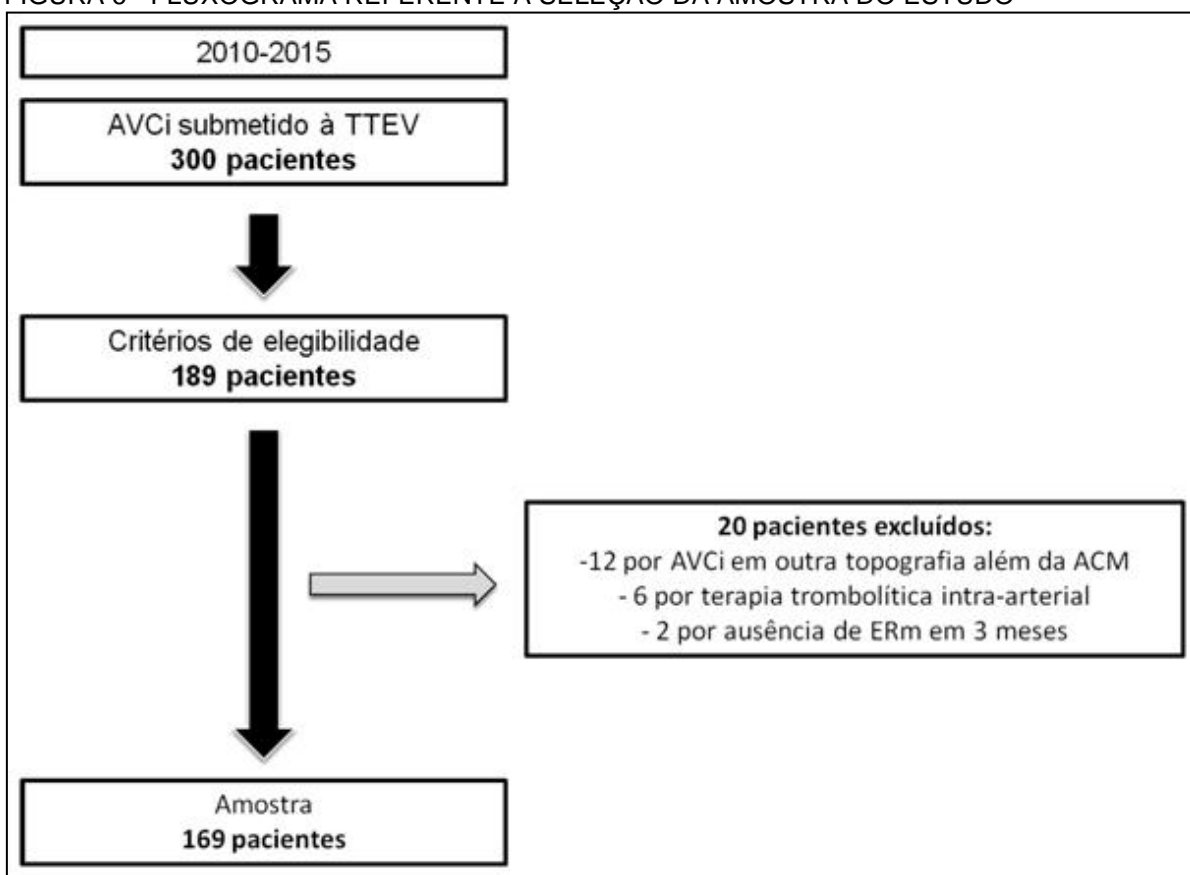
#### 3.1 CASUÍSTICA

Todos os pacientes com primeiro AVCi, confirmado por exame de imagem após 24 horas do início dos sintomas, ocorrido em território da ACM e submetido à TTEV, internados no Serviço de Neurologia do CHC-UFPR entre 01/03/2010 e 28/02/2015, foram incluídos no estudo.

AVC prévio foi definido pela presença de sequela clínica ou de imagem compatível com evento vascular anterior que não microangiopatia. Os critérios de exclusão foram os seguintes: AVCi em outra topografia além da ACM; necessidade de terapia trombolítica intra-arterial; ausência de informações sobre a ERm na alta hospitalar ou em 3 meses após o *ictus*.

Do total de 300 pacientes submetidos à TTEV no período do estudo, 189 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade. Foram excluídos na sequência 20 pacientes (10,6%): 12 pacientes por terem na admissão AVCi em outra topografia além da ACM, seis pacientes pela necessidade de terapia trombolítica intra-arterial e dois pacientes por ausência de informações sobre ERm em três meses. A amostra do estudo foi constituída por 169 pacientes, 86 do sexo feminino (50,9%) e 83 do sexo masculino (49,1%) com média de idade de  $64,1 \pm 12,9$  anos. (FIGURA 6).

FIGURA 6 - FLUXOGRAMA REFERENTE À SELEÇÃO DA AMOSTRA DO ESTUDO



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; ACM = artéria cerebral média; ERm = escala de Rankin modificada.

### 3.2 MÉTODOS

Os dados foram coletados no banco de dados do serviço e por meio de revisão dos prontuários de internamento e de atendimentos ambulatoriais. (APÊNDICE 1). A classificação da ERm foi obtida, quando necessário, por contato telefônico e entrevista estruturada e validada para a língua portuguesa. (BAGGIO et al., 2014). Foram obtidos dados referentes aos óbitos, data e causas, ocorridos até o dia 06 de maio de 2015 por meio das declarações de óbito. No estado do Paraná, as declarações de óbito são verificadas por equipes de codificadores responsáveis pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), tanto a nível municipal como estadual, suas funções consistem na seleção da causa básica de óbito a partir de diretrizes e de busca de informações, caso essas sejam duvidosas ou ausentes, por meio de contato telefônico com o médico assistente, revisão de prontuário e de exames complementares, entre outras medidas. Foram essas declarações de óbito

revisadas que foram utilizadas no presente estudo. Os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados até o desfecho óbito ou então até o final do tempo de observação do estudo.

O manejo dos pacientes seguiu as recomendações dos consensos da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares e da Academia Americana de Neurologia (THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP, 1995; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, 2002; HACKE et al., 2008; MARTINS et al., 2012; OLIVEIRA-FILHO et al., 2012; AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY, 2013; JAUCH et al., 2013) e o fluxograma de atendimento vigente. (LANGE et al., 2011). Apenas neurologistas com certificação para a realização da NIHSS realizaram avaliações dos pacientes utilizando a versão validada da NIHSS para a língua portuguesa. (CINCURA et al., 2009).

### 3.2.1 Dados demográficos e fatores de risco

Os dados demográficos avaliados foram sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) e ERm prévia ao AVC.

Foram consideradas as seguintes variáveis como fatores de risco e cujas definições para o estudo foram as seguintes:

- ataque isquêmico transitório (AIT): déficit súbito com recuperação completa sem alteração no exame de imagem de crânio (TC de crânio ou, preferencialmente, RM de crânio);
- hipertensão arterial sistêmica (HAS): diagnóstico prévio de HAS e/ou uso de tratamento anti-hipertensivo (PACIARONI et al., 2008);
- dislipidemia: diagnóstico prévio de dislipidemia e/ou uso de tratamento hipolipemiante (PACIARONI et al., 2008);
- *Diabetes Mellitus*: diagnóstico prévio de *Diabetes Mellitus* e/ou uso de tratamento hipoglicemiante e/ou diagnóstico durante o internamento hospitalar (PACIARONI et al., 2008; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2015);



- fibrilação atrial (FA): diagnóstico prévio de FA e/ou durante o internamento hospitalar, não sendo incluídas arritmias não especificadas pelo paciente e/ou familiar (ROHDE; MARCONDES-BRAGA, 2012, p. 991; MOREIRA, 2012, p. 1038);
- doença arterial coronariana (DAC): diagnóstico prévio de síndromes coronarianas agudas e/ou doença arterial coronariana crônica;
- insuficiência cardíaca congestiva (ICC): diagnóstico prévio de ICC;
- etilismo ativo: abuso de álcool atual relatado pelo paciente e/ou familiar;
- tabagismo ativo: paciente fumante.

### 3.2.2 Dados referentes à admissão e à terapia trombolítica endovenosa

A avaliação da escala da NIHSS da admissão e de alta foi feita por meio da avaliação do seu valor absoluto.

Foram avaliados os tempos sintoma-porta (tempo do início dos sintomas até a chegada ao CHC-UFPR), porta-agulha (tempo da chegada ao CHC-UFPR até a realização da TTEV) e sintoma-agulha (tempo do início dos sintomas até a realização da TTEV), além da glicemia capilar na admissão, da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na admissão e da necessidade de uso de anti-hipertensivos durante a TTEV.

### 3.2.3 Investigação

Foram analisados a classificação ASPECTS na TC de crânio da admissão (PEXMAN et al., 2001), eletrocardiograma quanto à presença de FA ou *flutter* atrial, e os exames laboratoriais glicemia de jejum, hemoglobina glicada e creatinina sérica. O *clearance* de creatinina foi estimado por meio da equação de Cockcroft-Gault. O exame de imagem de controle para definição da topografia do infarto foi a TC ou RM de crânio.

Foram também avaliados os exames de ecoDoppler de carótidas e vertebrais, ecocardiograma transtorácico, ecoDoppler transcraniano e outros exames complementares, dependendo de cada caso, com o objetivo de permitir a classificação etiológica do AVCi de cada paciente. A etiologia do AVCi foi

classificada, segundo o SSS-TOAST (AY et al., 2005), em: (1) aterosclerose de grandes artérias; (2) embolismo cardio-aórtico; (3) oclusão de pequenas artérias; (4) outras causas; (5) indeterminado.

#### 3.2.4 Complicações intra-hospitalares e ambulatoriais

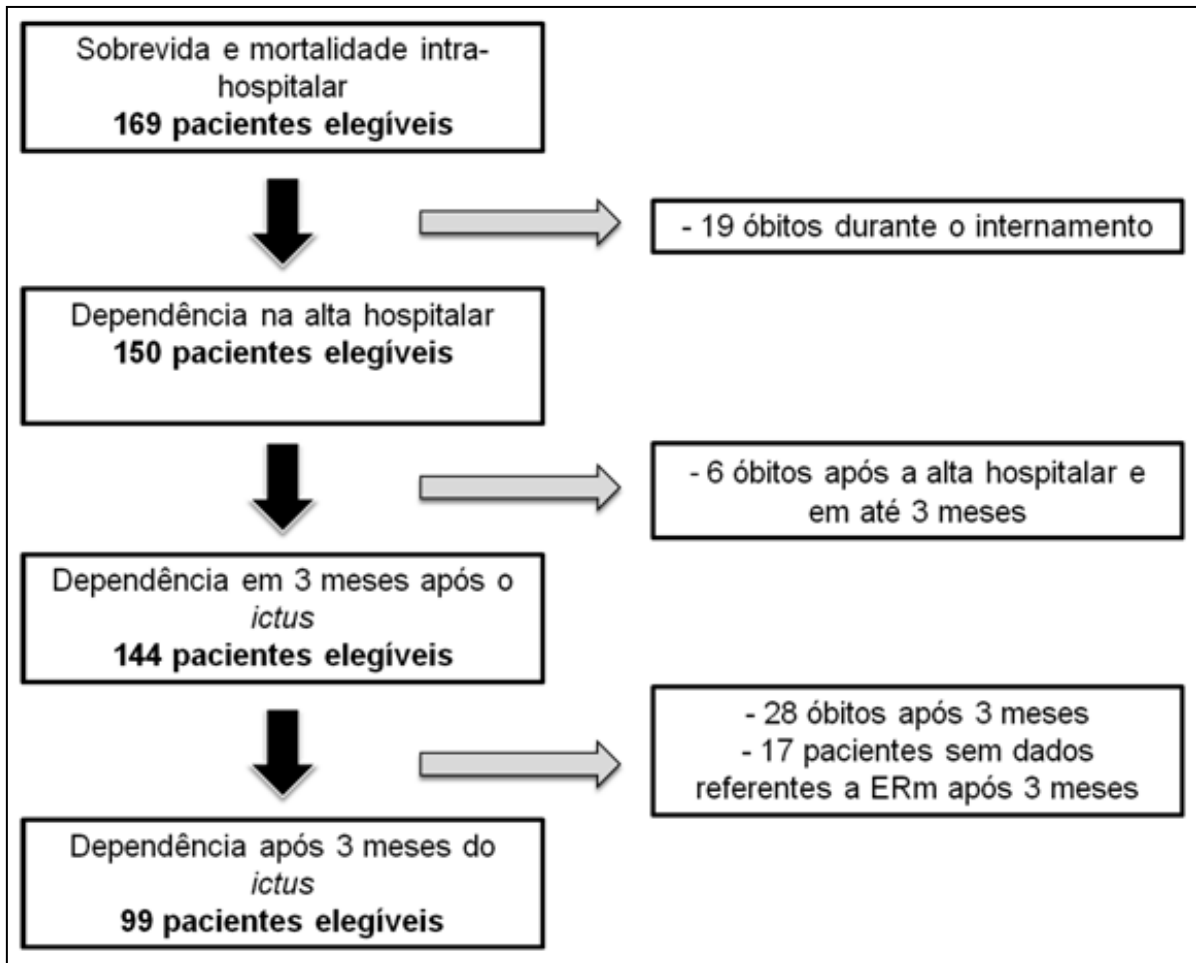
As complicações intra-hospitalares avaliadas foram hemorragia intracraniana sintomática, na qual o paciente apresentou piora da NIHSS em 4 pontos devido à presença de hematoma intraparenquimatoso tipo 2 nas primeiras 36 horas após TTEV (WAHLGREN et al., 2008; AL-KHALED; MATTHIS; EGGERS, 2014); pneumonia; ITU; IAM; FA de alta resposta ventricular (FAARV), crises convulsivas durante o internamento e AVCi maligno.

As principais intercorrências avaliadas durante o período de seguimento ambulatorial foram novo AVCi, AVC hemorrágico (AVCh), IAM, crises convulsivas após a alta hospitalar, depressão e demência. O diagnóstico de depressão e demência foi considerado mediante o registro de relato de sintomas por parte dos pacientes e/ou familiares e/ou pela utilização de tratamento medicamentoso para tais condições.

#### 3.2.5 Desfechos

Os desfechos avaliados foram mortalidade durante o internamento; dependência (ERm >2) na alta hospitalar, em 3 meses e após 3 meses do AVCi, e sobrevida a partir do *ictus*. A amostra elencada para cada desfecho está demonstrada no fluxograma da FIGURA 7.

FIGURA 7 - FLUXOGRAMA REFERENTE À SELEÇÃO DA AMOSTRA PARA CADA DESFECHO DO ESTUDO



FONTE: O autor (2017).

NOTA: ERM = Escala de Rankin modificada.

Para a avaliação de dependência nos três momentos de análise, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a ERM, em dependentes ( $ERM > 2$ ) e em independentes ( $ERM \leq 2$ ).

### 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis inicialmente avaliadas no estudo foram aquelas de conhecimento clínico e que sabidamente estão associadas aos desfechos de interesse (dependência e óbito). Além delas foram incluídas variáveis citadas em outros estudos nos quais foi sugerida alguma associação com os desfechos.

A partir dos dados coletados foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis. Com isso foi possível avaliar as distribuições de frequências das variáveis

categóricas e a condição de simetria das distribuições das variáveis quantitativas (distribuição normal avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov). As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio-padrão (DP) ou por mediana e valores mínimos e máximos (mín - máx) conforme a aderência à distribuição normal, enquanto as variáveis categóricas foram descritas por frequência e percentual. Também foi possível conhecer o número de pacientes que tiveram dependência na alta, até 3 meses ou após este período de acompanhamento, bem como o número de pacientes que tiveram óbito intra-hospitalar e óbito a partir do internamento.

Em seguida, para cada desfecho, foram realizadas as análises univariadas, ou seja, a avaliação da associação entre cada uma das variáveis e o desfecho. Foram feitos os testes t-Student e não-paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas conforme a aderência à distribuição normal e o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. A partir desses resultados e, sabendo-se que cada variável poderia ser elegível para ser incluída nos modelos de regressão logística multivariada, foi necessário decidir qual critério seria adotado para esta seleção.

Por um lado, Hosmer, Lemeshow e May (HOSMER; LEMESHOW; MAY, 2008), quando abordam a questão de estratégias para construção de modelos de regressão logística, recomendam que o modelo final seja parcimonioso e que seja o melhor modelo no contexto científico do problema. Os mesmos autores, para a construção do modelo multivariado, recomendam a inclusão das variáveis que apresentam  $p < 0,25$  na análise univariada.

Por outro lado, na presente pesquisa foram avaliadas até 49 variáveis que poderiam entrar nos modelos multivariados dependendo do desfecho. Além disso, devido ao número de casos incluídos na pesquisa e ao número restrito de casos com desfechos e levando-se em consideração o senso comum de que, para cada variável incluída no modelo, haja aproximadamente 10 casos com o desfecho em análise, foi necessário adotar um critério rigoroso na pré-seleção das variáveis. Assim, ficou decidido que seriam candidatas a entrar no modelo de cada desfecho, variáveis que apresentassem valor de  $p < 0,05$  na análise univariada.

A partir desse momento, outro cuidado teve que ser tomado. Algumas variáveis estavam associadas entre si, ou seja, continham basicamente a mesma informação e, desta forma, não poderiam entrar juntas nos modelos (isso causaria

uma instabilidade não desejada nos resultados). Nestes casos, a decisão foi clínica, sendo escolhida a variável mais conhecida na prática clínica ou mais informativa no contexto. Sendo assim, quando FA e FAARV foram significativas na análise univariada, incluiu-se nos modelos apenas a variável FA devido à forte associação dessas duas variáveis e por FA ser fator determinante para a ocorrência de FAARV. Com relação a análise da creatinina e *clearance* de creatinina estimado, por serem variáveis correlacionadas, optou-se para os modelos de análise multivariada pelo uso apenas da variável *clearance* de creatina estimado que contempla ajuste para idade, sexo e superfície corporal. Foram incluídos nos modelos de análise multivariada as variáveis que especificam quais complicações ambulatoriais e hospitalares que obtiveram significância estatística na análise univariada ao invés das variáveis complicações hospitalares e complicações ambulatoriais, por as últimas serem inespecíficas. Optou-se nos modelos de regressão logística pelo uso da NIHSS de admissão e não pela NIHSS da alta hospitalar, por aquela ser disponível em todos os pacientes e por influenciar a NIHSS da alta hospitalar.

As variáveis que tiveram nenhum ou até dois pacientes ou todos os pacientes com o desfecho estudado não foram incluídas nas análises multivariadas por inviabilizarem um bom ajuste dos modelos.

Finalmente, para cada desfecho, após a seleção final das variáveis a serem incluídas no modelo multivariado, este foi ajustado de acordo com a natureza da variável resposta (desfecho). Se binária, então foi ajustado o modelo de regressão logística. Se relacionado ao tempo de sobrevida, então foi ajustado o modelo de regressão de Cox, seguindo a mesma abordagem de seleção das variáveis considerada para os modelos de regressão logística.

Para cada um dos desfechos de óbito intra-hospitalar (sim ou não) e dependência (sim ou não), foi ajustado um modelo de regressão logística. Após o ajuste, a significância do efeito de cada variável foi avaliada usando-se o teste de Wald e, como medidas de associação, foram estimados os valores de *odds ratio* com respectivos intervalos de confiança de 95%. Em todos os modelos apresentados, não foi encontrada evidência de inadequação dos ajustes por meio do teste de Qui-quadrado de Hosmer e Lemeshow. (HOSMER; LEMESHOW; MAY, 2008).

Para a análise multivariada de mortalidade durante o internamento hospitalar, devido à restrição do número de casos com este desfecho (19 casos), optou-se pelo ajuste de modelos bivariados. Por esse motivo, diferentes modelos foram considerados, cada um contendo duas variáveis. Optou-se por incluir a variável idade nos modelos finais visto que esta esteve associada com diversas variáveis que foram significativas na análise univariada por meio dos testes t-Student, correlação de Pearson e correlação de Spearman, sendo uma variável de controle. Sendo assim, cada modelo bivariado foi constituído pela variável idade e por outra variável que não estivesse associada à idade.

Os tempos de sobrevida foram descritos por meio de curvas de Kaplan Meier. Nas análises de sobrevida foram avaliadas as variáveis referentes a dados demográficos, fatores de risco, dados admissionais e referentes ao internamento, não sendo incluídas variáveis referentes à alta hospitalar e ao acompanhamento ambulatorial. O modelo de regressão de Cox foi ajustado para identificar os fatores preditores de sobrevida de forma univariada e multivariada. Para as variáveis que apresentaram efeito significativo sobre o tempo de sobrevida, foram apresentados os valores estimados da razão de risco (*hazard ratio*) com os respectivos intervalos de confiança de 95%. A proporcionalidade de riscos foi avaliada pela análise de resíduos de Shoenfeld, sendo realizados testes para cada uma das variáveis incluídas no modelo e para o modelo de forma global, não sendo encontrada evidência de inadequações. (COLOSIMO; GIOLO, 2006).

Além disso, por meio das curvas ROC foram determinados pontos de corte na escala da NIHSS que estiveram associados aos desfechos estudados (óbito intra-hospitalar e dependência na alta, em 3 meses e após 3 meses).

Em todos os testes estatísticos, considerou-se nível de significância  $<0,05$ . A análise estatística foi feita com o programa computacional Stata v.14.1. Os resultados foram apresentados em gráficos e tabelas.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CASUÍSTICA E ANÁLISE DESCRITIVA

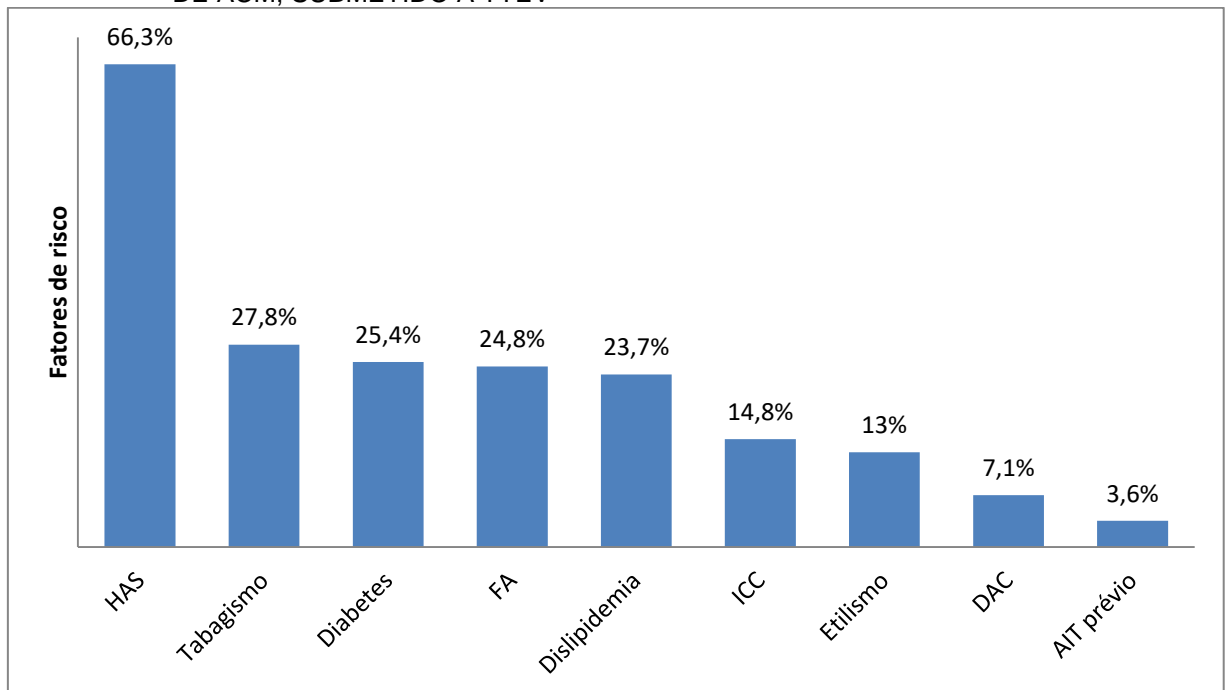
Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra deste estudo foi constituída por uma coorte consecutiva de 169 pacientes com primeiro AVC isquêmico, em território de ACM e que foram submetidos à TTEV no Serviço de Neurologia do CHC-UFPR entre 01/03/2010 e 28/02/2015.

#### 4.1.1 Dados demográficos e fatores de risco

A média de idade dos pacientes foi de  $64,1 \pm 12,9$  anos, sendo que 86 pacientes eram mulheres (50,9%) e todos tinham um escore da ERm prévio ao AVC  $\leq 2$ . A média do IMC foi de  $26,1 \pm 4,3 \text{ Kg/m}^2$ .

Os fatores de risco dos pacientes estão demonstrados no GRÁFICO 1. A HAS foi o fator de risco de maior frequência, presente em 112 pacientes (66,3%).

GRÁFICO 1 - FATORES DE RISCO DOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDO À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; DAC = doença arterial coronariana; AIT = ataque isquêmico transitório.

#### 4.1.2 Dados referentes à admissão e realização de terapia trombolítica endovenosa

A mediana da NIHSS admissional foi de 13 pontos, variando entre 3 e 26 pontos.

Os pacientes apresentaram tempo sintoma-porta, porta-agulha e sintoma-agulha com mediana de 135 minutos (mín - máx: 20 - 272 minutos), 41 minutos (5 - 155 minutos) e 195 minutos (50 - 304 minutos), respectivamente.

A média da PAS na admissão foi de  $154,5 \pm 29$  mmHg, enquanto a média da PAD na admissão foi de  $91,1 \pm 18,3$  mmHg. Foi necessário o uso de tratamento anti-hipertensivo em 46 casos (27,2%). Em relação a glicemia capilar admissional, a média foi de  $136,7 \pm 54,4$  mg/dL.

#### 4.1.3 Dados referentes à investigação complementar

Quinze pacientes (8,9%) apresentaram ASPECTS na TC da admissão menor ou igual a 7. O exame de imagem de controle mostrou acometimento da ACM esquerda em 85 casos (50,3%).

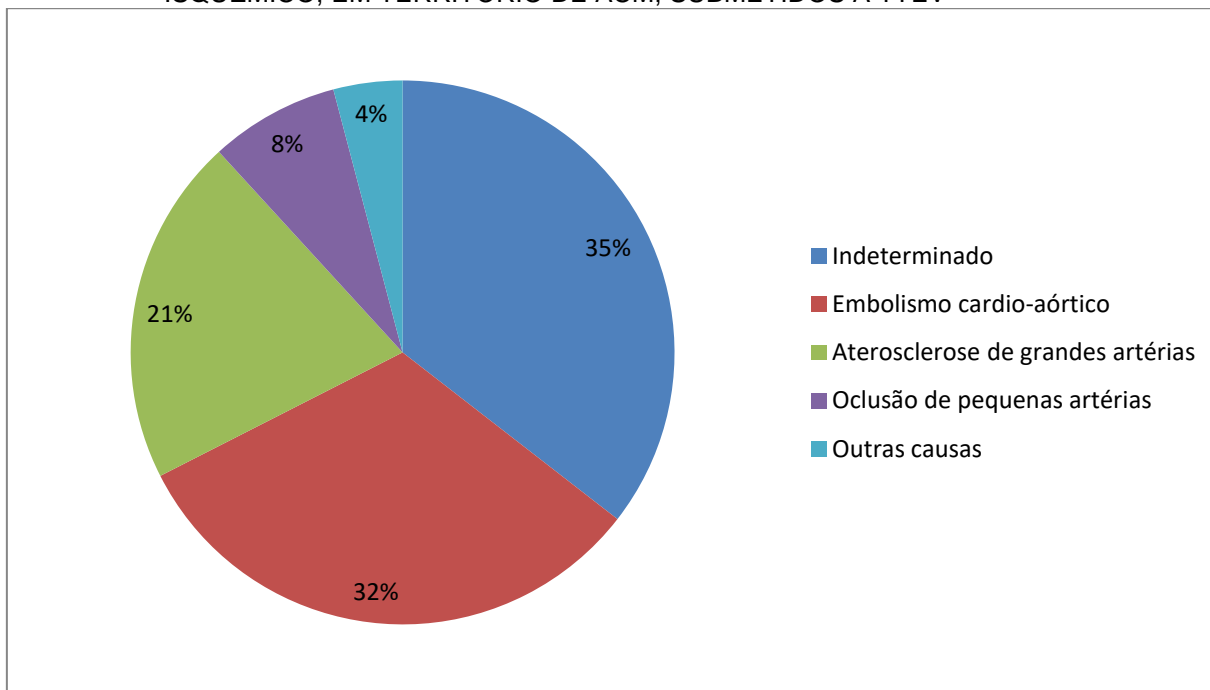
A mediana da glicemia de jejum foi de 102 mg/dL (62 - 330 mg/dL), a da hemoglobina glicada foi de 5,8% (4,6 - 14,3%) e da creatinina sérica foi de 0,8 mg/dL (0,3 - 5,6 mg/dL). A média do *clearance* de creatinina estimado foi de  $83,8 \pm 31,8$  mL/min/m<sup>2</sup>.

Em relação ao eletrocardiograma realizado durante o internamento, dentre 167 pacientes, 42 (25,1%) tinham FA e 1 (0,6%) tinha *flutter* atrial.

A etiologia indeterminada e o embolismo cardio-aórtico foram as causas mais frequentes correspondendo a 35,5% e 32% dos casos, respectivamente. A etiologia aterosclerose de grandes artérias esteve presente em 21% da amostra, sendo que 9 pacientes (25,7%) apresentavam estenoses intracranianas, enquanto os demais apresentavam estenoses extracranianas. (GRÁFICO 2).



GRÁFICO 2 - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA SSS-TOAST NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

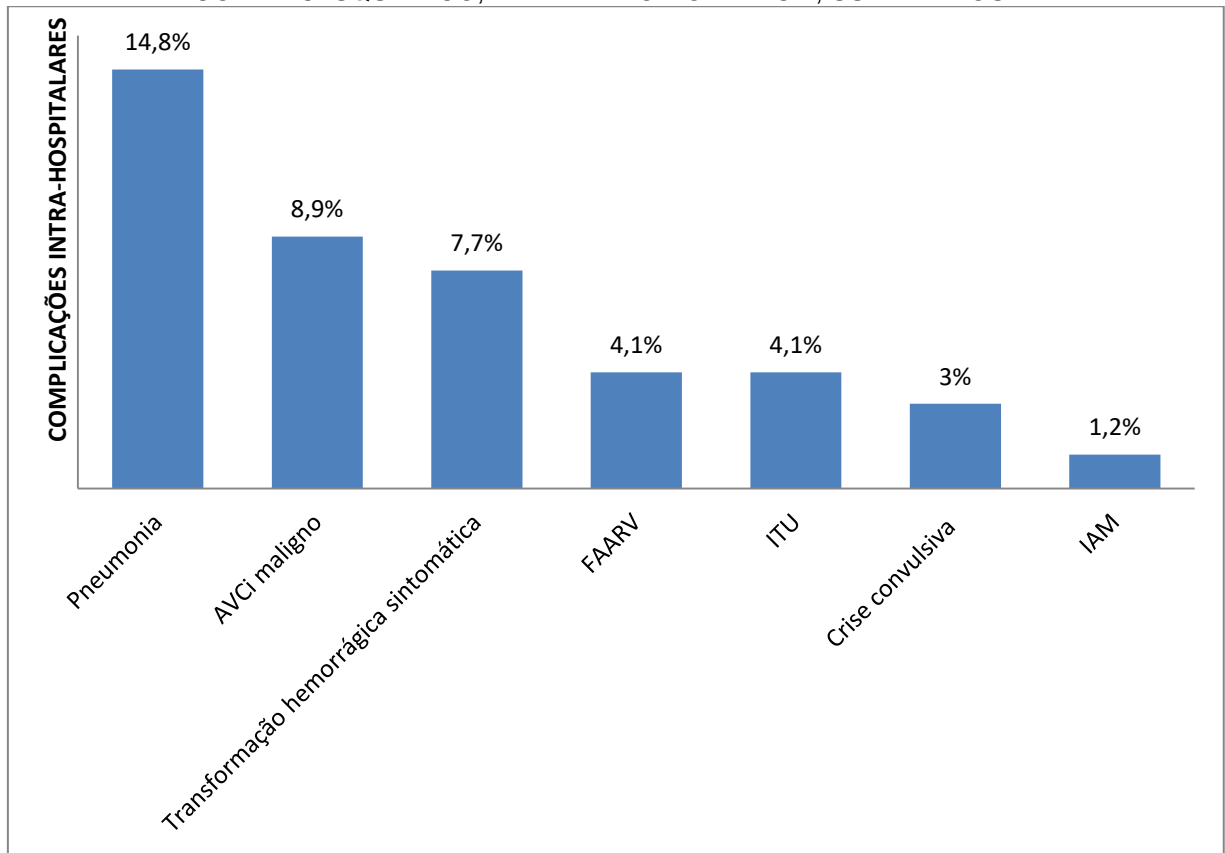
NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

Dentre os pacientes com etiologia indeterminada, 45 pacientes (75%) realizaram investigação básica completa (eletrocardiograma, ecocardiograma transtorácico e ecoDoppler de carótidas e vertebrais); 9 pacientes (15%) não realizaram investigação básica completa; 6 pacientes (10%) foram enquadrados em etiologia indeterminada por terem dois mecanismos etiológicos evidentes (tinham estenose  $\geq 50\%$  em artéria carótida interna compatível com o território do AVCi associada à FA em 4 pacientes e à valvopatia de etiologia reumática em 2 pacientes).

#### 4.1.4 Complicações intra-hospitalares e ambulatoriais

Setenta e quatro pacientes (43,8%) tiveram alguma complicação intra-hospitalar. Pneumonia ocorreu em 25 pacientes (14,8%) e foi a complicação mais frequente durante o internamento hospitalar. Transformação hemorrágica sintomática ocorreu em 13 casos (7,7%). O GRÁFICO 3 ilustra as complicações intra-hospitalares mais frequentes.

GRÁFICO 3 - COMPLICAÇÕES INTRA-HOSPITALARES MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

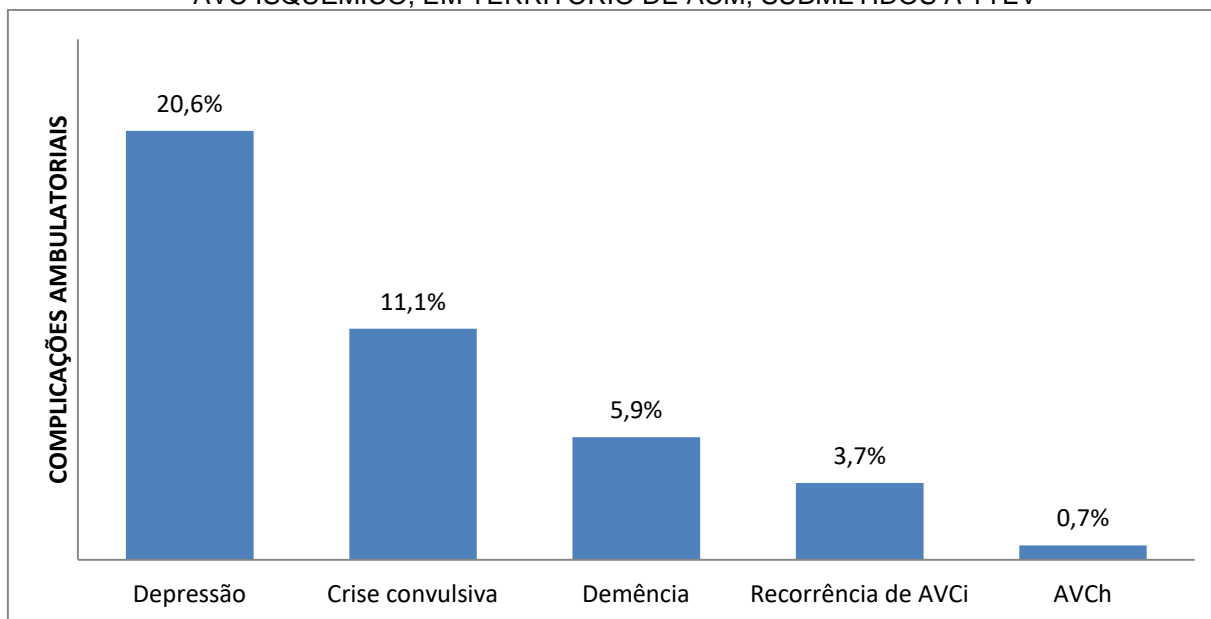


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio.

Excluindo 19 pacientes (11,2%) que foram a óbito durante o internamento e 14 pacientes (8,3%) que não tinham dados referentes a complicações ambulatoriais em seus prontuários, dentre os 136 casos, 41,9% tiveram alguma complicação durante o acompanhamento ambulatorial. O GRÁFICO 4 demonstra as principais intercorrências ambulatoriais, sendo depressão a mais frequente, presente em 28 pacientes (20,6%). Não houve casos de IAM.

GRÁFICO 4 - COMPLICAÇÕES AMBULATORIAIS MAIS FREQUENTES NOS PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

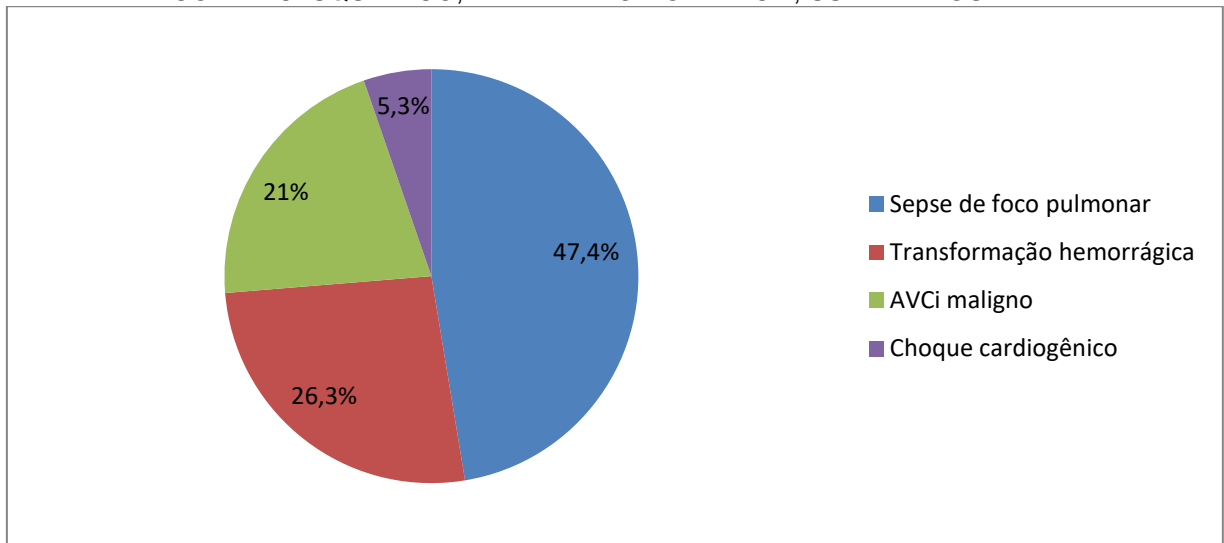
NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico.

#### 4.1.5 Dados descritivos referentes aos desfechos avaliados

O tempo médio de internamento dos pacientes foi de  $12,8 \pm 9,4$  dias, enquanto o tempo de seguimento ambulatorial foi  $13,7 \pm 12$  meses. Já o tempo médio de seguimento para análise de sobrevida foi de  $23,6 \pm 17,3$  meses. Dentre os 150 pacientes que receberam alta hospitalar, a mediana da NIHSS no momento da alta, disponível em 126 pacientes (84%), foi de 4 pontos, variando de 0 a 22 pontos.

Dezenove pacientes (11,2%) foram a óbito durante o internamento hospitalar. Sepses de foco pulmonar e transformação hemorrágica foram as principais causas, ocorrendo em 47,4% e 26,3% dos óbitos durante o internamento hospitalar, respectivamente. (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 5 - CAUSAS DE ÓBITO DURANTE O INTERNAMENTO HOSPITALAR EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

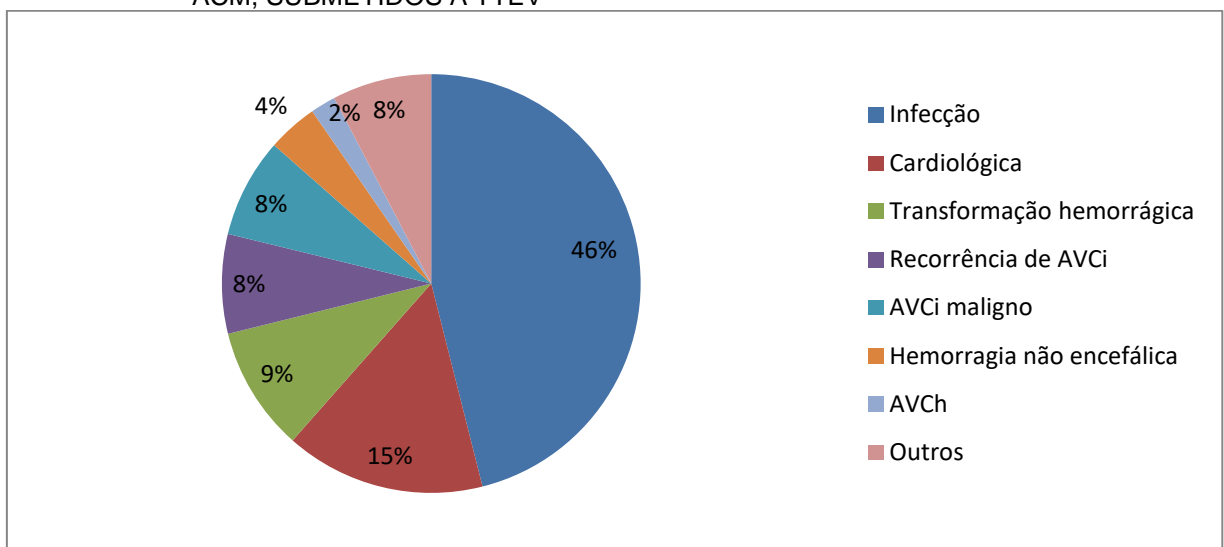


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico.

Em relação a mortalidade durante todo o seguimento, considerando inclusive o período do internamento hospitalar, 53 pacientes foram a óbito (31,4%), sendo as causas mostradas no GRÁFICO 6. Infecção foi a principal causa de óbito, ocorreu em 24 pacientes (45,3%) e a infecção mais frequente foi a de foco pulmonar (83,3%).

GRÁFICO 6 - CAUSAS DE ÓBITO EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

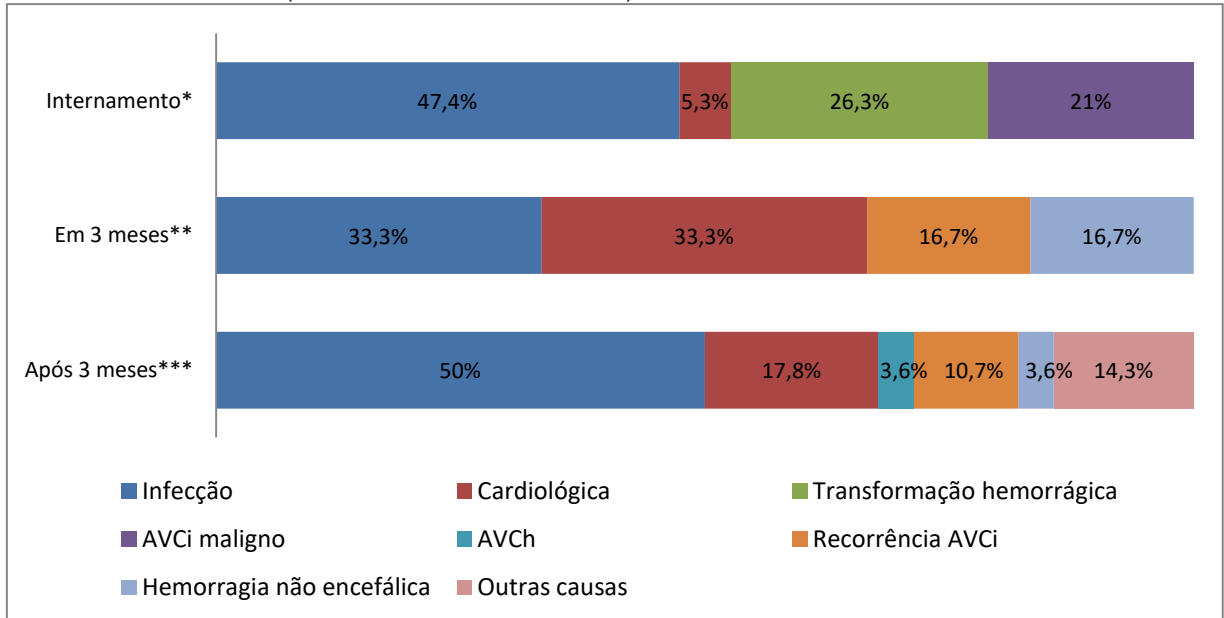


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico.

O GRÁFICO 7 correlaciona o período do óbito com a causa do óbito. Nota-se que infecção foi a causa mais frequente de óbito independente do período do estudo analisado.

GRÁFICO 7 - ASSOCIAÇÃO DO PERÍODO DO ÓBITO COM A CAUSA DE ÓBITO EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

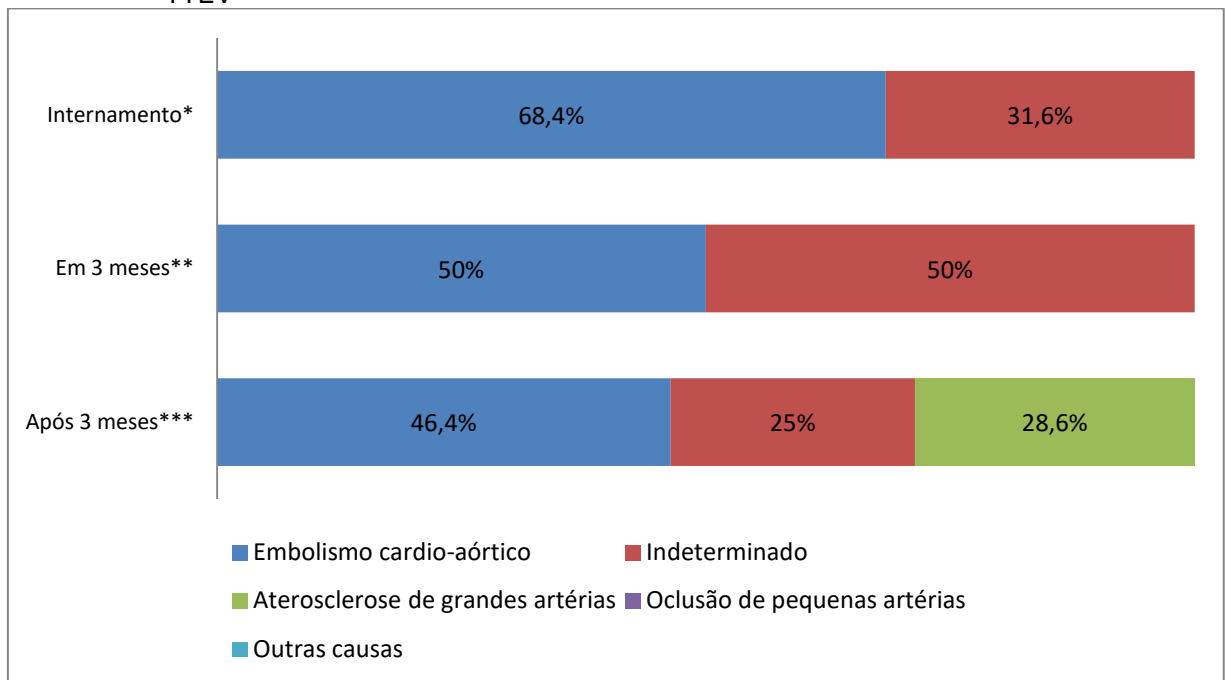


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico; \*durante o internamento hospitalar, n=19; \*\*entre a alta hospitalar e 3 meses após o *ictus*, n=6; \*\*\*após 3 meses do *ictus*, n=28.

Dentre os pacientes que foram a óbito durante o período de seguimento, destacaram-se aqueles com etiologia por embolismo cardio-aórtico que corresponderam a uma grande proporção dos óbitos tanto durante o internamento hospitalar (68,4%), em 3 meses (50%) e após 3 meses do AVCi (46,4%). Não houve casos de óbito, dentre os pacientes com etiologia por aterosclerose de grandes artérias, durante o internamento hospitalar e nos primeiros 3 meses após o *ictus*, apenas após 3 meses do AVCi. Não houve também óbitos, dentre os pacientes com etiologia por oclusão de pequenas artérias ou outras causas, durante todo o período de seguimento. O GRÁFICO 8 ilustra esses dados, correlacionando o período do óbito com a classificação etiológica SSS-TOAST.

GRÁFICO 8 - ASSOCIAÇÃO DO PERÍODO DO ÓBITO COM A CLASSIFICAÇÃO SSS-TOAST EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

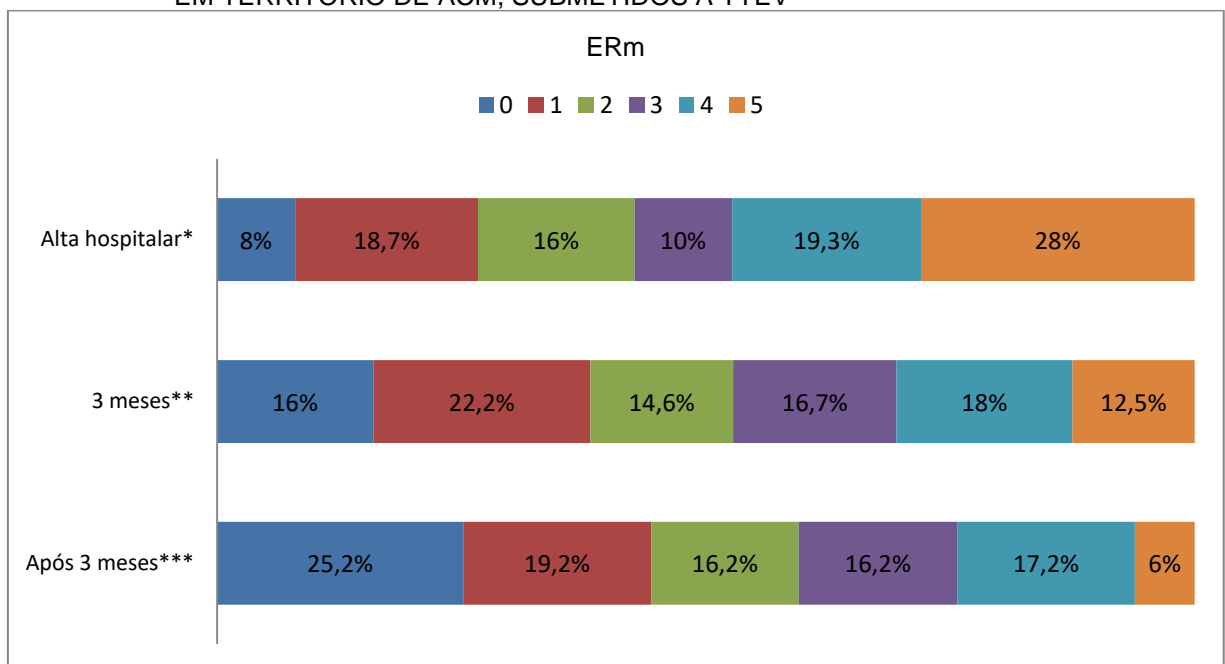


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; \*durante o internamento hospitalar, n=19; \*\*entre a alta hospitalar e 3 meses após o *ictus*, n=6; \*\*\*após 3 meses do *ictus*, n=28.

No momento da alta hospitalar, dentre os 150 pacientes que tiveram alta hospitalar, 86 pacientes (57,3%) estavam dependentes. Três meses após o AVCi, 6 pacientes haviam falecido e dentre os 144 pacientes restantes, 68 pacientes estavam dependentes (47,2%). Após 3 meses, 99 pacientes permaneceram em acompanhamento ambulatorial e não foram a óbito até o dia 06/05/2015, dentre estes, 39 pacientes estavam dependentes (39,4%). (GRÁFICO 9).

GRÁFICO 9 - ESCALA DE RANKIN MODIFICADA NA ALTA HOSPITALAR, EM 3 MESES E APÓS 3 MESES DO *ICTUS*, REFERENTE AOS PACIENTES VIVOS APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

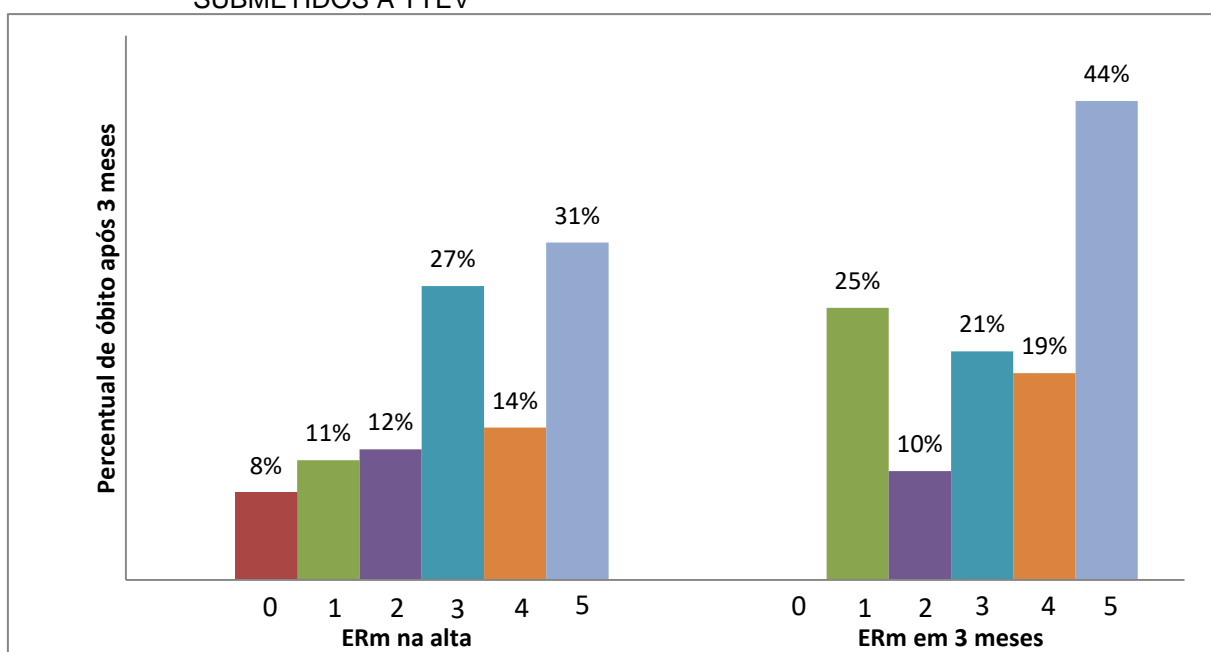


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; ERm = escala de Rankin modificada; \*alta hospitalar, n=150; \*\*3 meses após o *ictus*, n=144; \*\*\*após 3 meses do *ictus*, n=99.

Treze pacientes dependentes na alta hospitalar ( $ERm > 2$ ) tornaram-se independentes ( $ERm \leq 2$ ) em 3 meses. Outros 7 pacientes dependentes no momento da alta hospitalar e em 3 meses tornaram-se independentes após 3 meses. O GRÁFICO 10 ilustra a porcentagem de óbito após 3 meses com relação a  $ERm$  na alta hospitalar e em 3 meses, mostrando que a maior frequência dos óbitos após 3 meses ocorreu em pacientes com incapacidades graves.

GRÁFICO 10 - PORCENTAGEM DE ÓBITO APÓS 3 MESES DE ACORDO COM A ESCALA DE RANKIN MODIFICADA NA ALTA HOSPITALAR E EM 3 MESES, REFERENTE AOS PACIENTES VIVOS APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa;  $ERm$  = escala de Rankin modificada; alta hospitalar,  $n=150$ ; 3 meses após o *ictus*,  $n=144$ .

## 4.2 PREDITORES PARA OS DESFECHOS AVALIADOS

### 4.2.1 Mortalidade durante o internamento hospitalar

Durante o internamento, 19 pacientes foram a óbito (11,2%). Os pacientes que foram a óbito tinham frequentemente maior idade, diagnóstico de ICC e de FA, maior tempo sintoma-agulha, maiores pontuações na NIHSS admissional, maiores níveis de creatinina, menores níveis de *clearance* de creatinina estimado, mais frequentemente etiologia por embolismo cardio-aórtico e menos frequentemente por



aterosclerose de grandes artérias, maior incidência de complicações hospitalares como transformação hemorrágica sintomática, pneumonia, AVCi maligno e FAARV, e menor tempo de internamento. (TABELA 1).

TABELA 1 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

(continua)			
Variáveis	Não óbito (n=150)	Óbito (n=19)	p-valor
Idade (em anos) média $\pm$ DP	62,8 $\pm$ 12,1	74,3 $\pm$ 14,5	<0,001*
Sexo feminino n (%)	75 (50)	11 (57,9)	0,628**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	26,2 $\pm$ 4,3	24,7 $\pm$ 4,7	0,351*
AIT n (%)	6 (4)	0 (0)	1**
HAS n (%)	100 (66,7)	12 (63,2)	0,799**
Dislipidemia n (%)	35 (23,3)	5 (26,3)	0,777**
<i>Diabetes Mellitus</i> n (%)	28 (18,7)	2 (10,5)	0,532**
FA n (%)	29 (19,5)	13 (68,4)	<0,001**
DAC n (%)	11 (7,3)	1 (5,3)	1**
ICC n (%)	15 (10)	10 (52,6)	<0,001**
Etilismo n (%)	20 (13,3)	2 (10,5)	1**
Tabagismo n (%)	44 (29,3)	3 (15,8)	0,283**
NIHSS na admissão med (mín - máx)	12 (3 - 26)	18 (9 - 23)	<0,001***
Tempo sintoma-porta med (mín - máx)	135 (20 - 272)	165 (70 - 240)	0,147***
Tempo porta-agulha med (mín - máx)	40 (5 - 155)	50 (15 - 140)	0,076***
Tempo sintoma-agulha med (mín - máx)	195 (50 - 304)	235 (125 - 290)	0,020***
PAS mmHg med (mín - máx)	149 (98 - 240)	155 (105 - 220)	0,416***
PAD mmHg med (mín - máx)	90 (45 - 140)	95 (61 - 150)	0,271***
Uso de anti-hipertensivo n (%)	39 (26)	7 (36,8)	0,412**
Glicemia capilar (mg/dL) med (mín - máx)	119 (66 - 428)	127 (92 - 257)	0,154***
Glicemia de jejum (mg/dL) med (mín - máx)	100 (67 - 330)	115 (62 - 190)	0,115***
Hemoglobina glicada (%) med (mín - máx)	5,8 (4,6 - 14,3)	6 (5,4 - 6,5)	0,548***
Creatinina (mg/dL) med (mín - máx)	0,80 (0,3 - 3,3)	1 (0,6 - 5,6)	0,009***

Variáveis	(conclusão)		
	Não óbito (n=150)	Óbito (n=19)	p-valor
<i>Clearance</i> creatinina estimado (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) média ± DP	87,3 ± 30,8	53,2 ± 24	<0,001*
ASPECTS ≤7 n (%)	13 (8,7)	2 (10,5)	0,678**
SSS-TOAST			
Aterosclerose de grandes artérias n (%)	35 (23,3)	0 (0)	0,014**
Embolismo cardio-aórtico n (%)	41 (27,3)	13 (68,4)	0,001**
Indeterminado n (%)	54 (36)	6 (31,6)	0,803**
Oclusão de pequenas artérias n (%)	13 (8,7)	0 (0)	0,366**
Outras causas n (%)	7 (4,7)	0 (0)	1**
Complicações hospitalares n (%)	55 (36,7)	19 (100)	<0,001**
Transformação hemorrágica sintomática n (%)	5 (3,3)	8 (42,1)	<0,001**
Pneumonia n (%)	18 (12)	7 (36,8)	0,010**
ITU n (%)	7 (4,7)	0 (0)	1**
IAM n (%)	1 (0,7)	1 (5,3)	0,213**
FAARV n (%)	2 (1,3)	5 (26,3)	<0,001**
Crises convulsivas n (%)	4 (2,7)	1 (5,3)	0,453**
AVCi maligno n (%)	11 (7,3)	4 (21)	0,070**
Tempo de internamento med (mín - máx)	11 (1-71)	6 (1-36)	0,021***

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; DP = desvio-padrão; med = mediana; mín - máx = valores mínimos e máximos; IMC = índice de massa corporal; AIT = ataque isquêmico transitório; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; \*t-Student; \*\*exato de Fisher; \*\*\*Mann-Whitney.

Não foi possível ajustar a análise bivariada para a variável aterosclerose de grandes artérias, pois não houve casos de óbito intra-hospitalar nos pacientes com essa etiologia de AVCi.

A variável idade está associada com vários dos fatores que foram significativos na análise univariada, como mostra a TABELA 2, por isso, ela foi incluída nos modelos de análise bivariada.

TABELA 2 - ASSOCIAÇÃO DA VARIÁVEL IDADE COM DEMAIS VARIÁVEIS SIGNIFICATIVAS NA ANÁLISE UNIVARIADA PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variável	p-valor
ICC	0,042*
FA	<0,001*
Tempo sintoma-agulha	0,785**
NIHSS na admissão	0,098***
<i>Clearance</i> de creatinina estimado	<0,001**
Embolismo cardio-aórtico	0,013*
Transformação hemorrágica sintomática	0,093*
Pneumonia	0,014*
AVCi maligno	0,033*

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FA = fibrilação atrial; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; \* t-Student; \*\* correlação de Pearson; \*\*\* correlação de Spearman.

Devido à limitação do tamanho da amostra, foram ajustados os modelos bivariados fixando a inclusão da variável idade. Nesses modelos a idade persistiu como um preditor para mortalidade intra-hospitalar e as variáveis NIHSS na admissão, tempo sintoma-agulha, e transformação hemorrágica sintomática foram preditores significativos em cada modelo (TABELA 3, GRÁFICO 11 e 12).

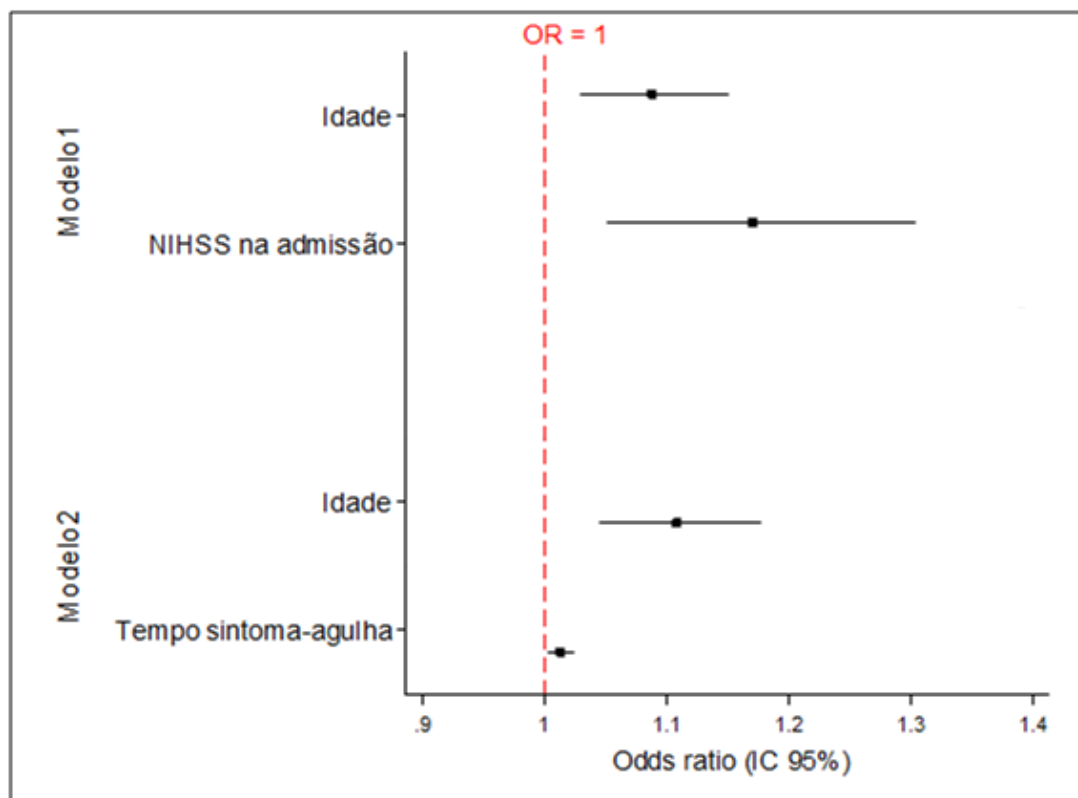
TABELA 3 - MODELOS BIVARIADOS PARA ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Modelo	Variáveis	OR	IC 95%	p-valor*
Modelo 1	Idade	1,09	1,03 - 1,15	0,004
	NIHSS na admissão	1,17	1,05 - 1,30	0,004
Modelo 2	Idade	1,11	1,04 - 1,18	0,001
	Tempo sintoma-agulha	1,01	1,001 - 1,02	0,025
Modelo 3	Idade	1,12	1,04 - 1,19	0,001
	Transformação hemorrágica sintomática	22,7	5,37 - 97,1	<0,001

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; \*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

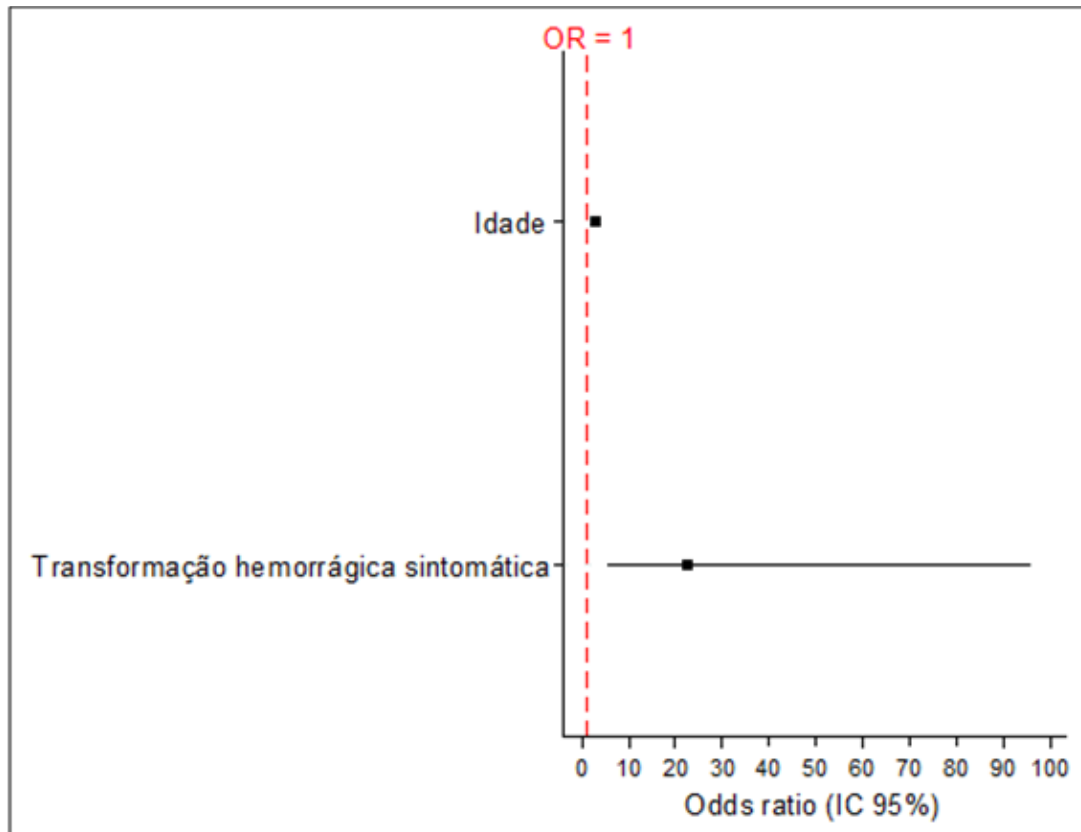
GRÁFICO 11 - PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV, SEGUNDO OS MODELOS 1 E 2



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

GRÁFICO 12 - PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV, SEGUNDO O MODELO 3

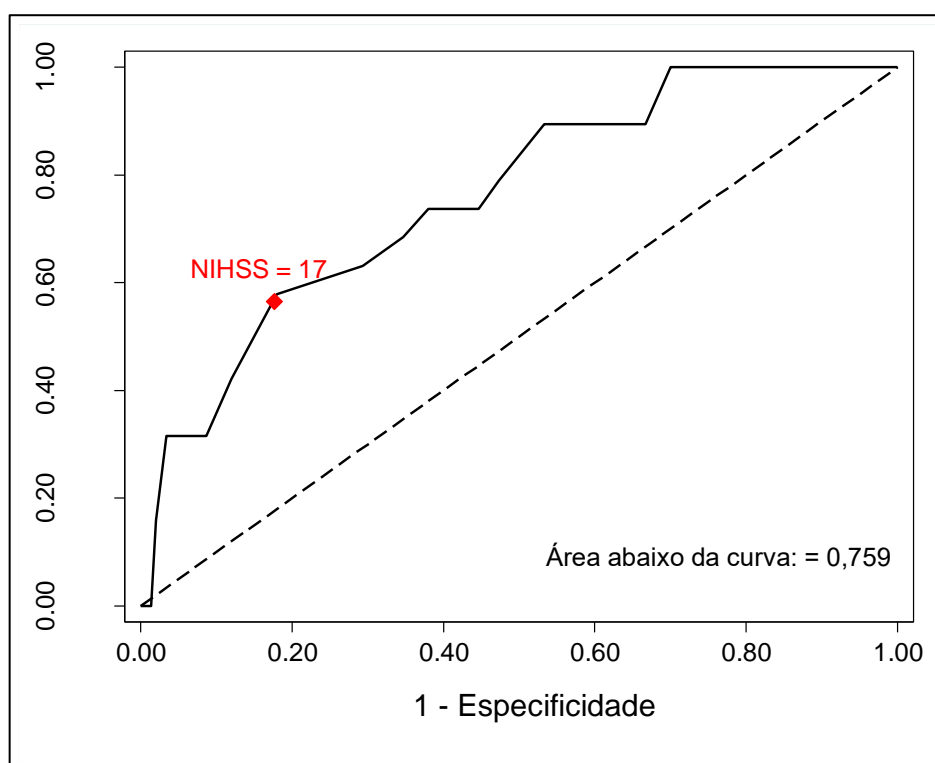


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

O ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS da admissão que está associado a óbito durante o internamento hospitalar foi de 17, com uma área abaixo da curva igual a 0,759 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a sensibilidade é de 57,9% e a especificidade é de 82%, como mostra o GRÁFICO 13.

GRÁFICO 13 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E ÓBITO INTRA-HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

#### 4.2.2 Dependência na alta hospitalar

No momento da alta hospitalar, dentre os 150 pacientes, 86 pacientes (57,3%) estavam dependentes. Os pacientes dependentes, como mostra a TABELA 4, tinham mais frequentemente NIHSS admissional com pontuações maiores, escore do ASPECTS menor ou igual a 7 na TC admissional, níveis mais elevados de glicemia de jejum, AVCi por aterosclerose de grandes artérias, mais complicações hospitalares como pneumonia, infecção de trato urinário e AVCi maligno, e maior tempo de internamento hospitalar.

TABELA 4 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variável	(continua)		
	Independente (n=64)	Dependente (n=86)	p-valor
Idade (em anos) média $\pm$ DP	62,4 $\pm$ 11,7	63 $\pm$ 12,5	0,756*
Sexo feminino n (%)	30 (46,9)	45 (52,3)	0,621**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	26,7 $\pm$ 4,2	25,4 $\pm$ 4,3	0,228*
AIT n (%)	2 (3,1)	4 (4,6)	1**
HAS n (%)	43 (67,2)	57 (66,3)	1**
Dislipidemia n (%)	15 (23,4)	20 (23,3)	1**
<i>Diabetes Mellitus</i> n (%)	13 (20,3)	15 (17,4)	0,677**
FA n (%)	13 (20,3)	16 (18,6)	0,837**
DAC n (%)	6 (9,4)	5 (5,8)	0,530**
ICC n (%)	6 (9,4)	9 (10,5)	1**
Etilismo n (%)	9 (14,1)	11 (12,8)	0,814**
Tabagismo n (%)	20 (31,3)	24 (27,9)	0,718**
NIHSS na admissão med (mín - máx)	8,5 (3 - 18)	16 (4 - 26)	<0,001***
Tempo sintoma-porta med (mín - máx)	145 (20 - 250)	125 (20 - 272)	0,164***
Tempo porta-agulha med (mín - máx)	42 (5 - 100)	40 (9 - 155)	0,740***
Tempo sintoma-agulha med (mín - máx)	207,5 (50 - 275)	180 (55 - 304)	0,153***
PAS mmHg med (mín - máx)	145,5 (98 - 240)	150 (110 - 240)	0,541***
PAD mmHg med (mín - máx)	90 (50 - 133)	90 (45 - 140)	0,113***
Uso de anti-hipertensivo n (%)	17 (26,6)	22 (25,6)	1**
Glicemia capilar (mg/dL) med (mín - máx)	113 (66 - 307)	126 (79 - 428)	0,076***
Glicemia de jejum (mg/dL) med (mín - máx)	96 (67 - 330)	104 (69 - 324)	0,009***
Hemoglobina glicada (%) med (mín - máx)	5,9 (4,6 - 14,3)	5,7 (4,9 - 9,8)	0,164***
Creatinina (mg/dL) med (mín - máx)	0,8 (0,3 - 2,3)	0,8 (0,5 - 3,3)	0,202***
<i>Clearance</i> creatinina estimado (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	86 $\pm$ 29,6	88,2 $\pm$ 31,8	0,668*
ASPECTS $\leq 7$ n (%)	2 (3,1)	11 (12,8)	0,043**
SSS-TOAST			
Aterosclerose de grandes artérias n (%)	9 (14,1)	26 (30,2)	0,031**

Variável	(conclusão)		
	Independente (n=64)	Dependente (n=86)	p-valor
Embolismo cardio-aórtico n (%)	18 (28,1)	23 (26,7)	0,855**
Indeterminado n (%)	26 (40,6)	28 (32,6)	0,390**
Oclusão de pequenas artérias n (%)	9 (14,1)	4 (4,65)	0,075**
Outras causas n (%)	2 (3,1)	5 (5,8)	0,699**
Complicações hospitalares n (%)	15 (23,4)	40 (46,1)	0,004**
Transformação hemorrágica sintomática n (%)	0	5 (5,8)	0,072**
Pneumonia n (%)	2 (3,1)	16 (18,6)	0,004**
ITU n (%)	0	7 (8,1)	0,020**
IAM n (%)	0	1 (1,2)	1**
FAARV n (%)	0	2 (2,3)	0,5**
Crises convulsivas durante o internamento n (%)	0	4 (4,7)	0,136**
AVCi maligno n (%)	0	11 (12,8)	0,003**
Tempo de internamento med (mín - máx)	10 (3 - 26)	12 (1 - 71)	0,013***

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; DP = desvio-padrão; med = mediana; mín - máx = valores mínimos e máximos; IMC = índice de massa corporal; AIT = ataque isquêmico transitório; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; \* t-Student; \*\*exato de Fisher; \*\*\*Mann-Whitney.

A regressão logística multivariada, como demonstra a tabela 5 e o GRÁFICO 14, mostrou que NIHSS na admissão e AVCi por aterosclerose de grandes artérias são preditores independentes para dependência na alta. Não foram incluídas as variáveis AVCi maligno e ITU em função de que todos os pacientes com estas variáveis estavam dependentes na alta hospitalar. Optou-se pela inclusão de pneumonia ao invés de complicações hospitalares, já que ambas estão correlacionadas, por a primeira ser mais específica.



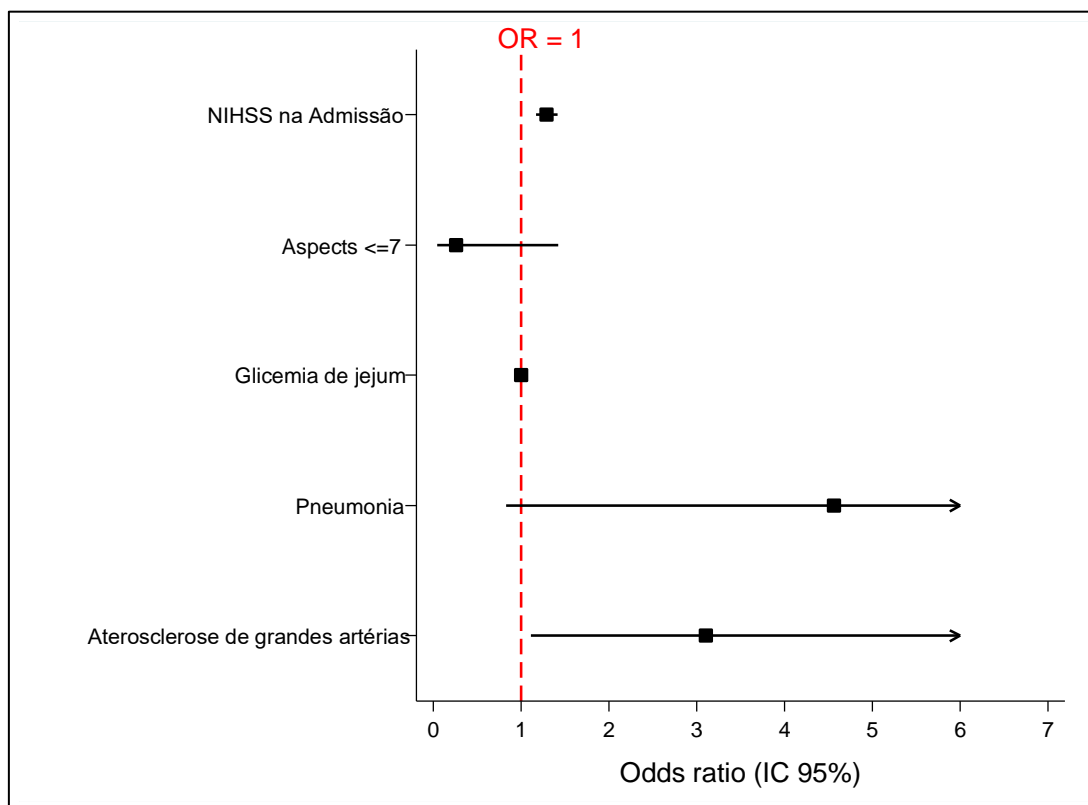
TABELA 5 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor*
NIHSS na admissão	1,29	1,17 - 1,42	<0,001
ASPECTS $\leq 7$	0,26	0,05 - 1,44	0,119
Glicemia de jejum	1,00	0,99 - 1,01	0,468
Pneumonia	4,56	0,82 - 25,52	0,081
Aterosclerose de grandes artérias	3,10	1,10 - 8,76	0,031

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; \*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ ).

GRÁFICO 14 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



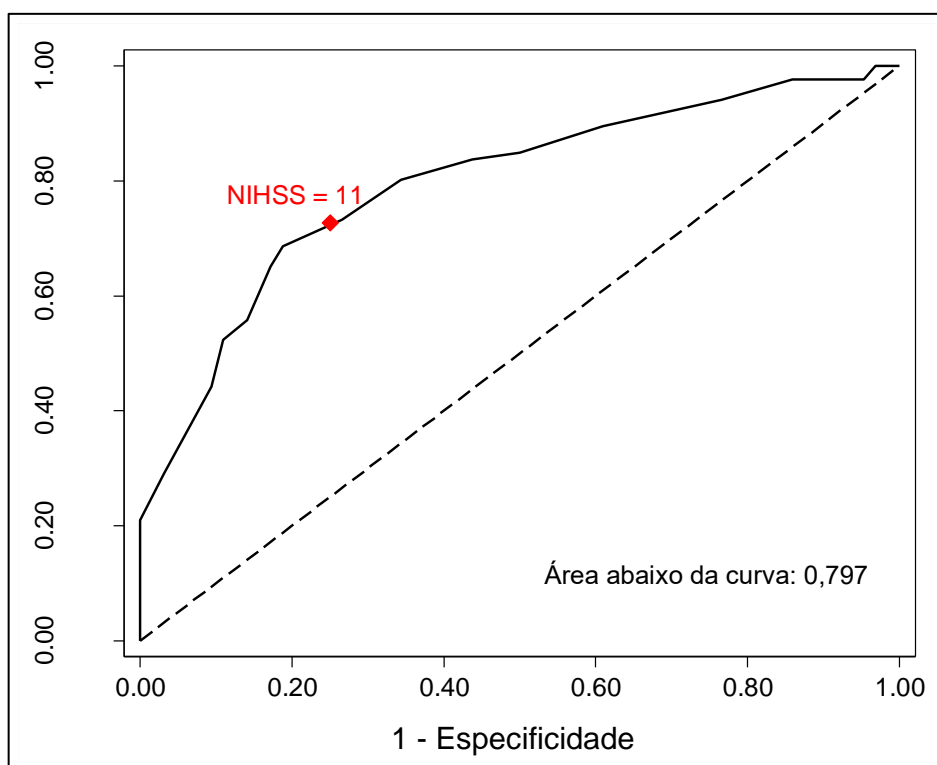
FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

O ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS da admissão que está associado à dependência na alta foi de 11, com uma área abaixo da curva igual a 0,797 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a

sensibilidade é de 73,3% e a especificidade é de 73,4%, como mostra o GRÁFICO 15.

GRÁFICO 15 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

#### 4.2.3 Dependência em 3 meses

Dentre 144 pacientes, 68 pacientes estavam dependentes (47,2%) em 3 meses. Os pacientes dependentes em 3 meses, como mostra a TABELA 6, tinham maiores níveis de glicemia de jejum, maiores pontuações da NIHSS na admissão e na alta, maior frequência de etiologia do AVCi por aterosclerose de grandes artérias, mais complicações hospitalares como crise convulsiva durante o internamento, pneumonia e AVCi maligno, maior tempo de internamento, maiores taxas de dependência na alta e de complicações ambulatoriais como crises convulsivas pós-alta.

TABELA 6 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

(continua)			
Variável	Independente (n=76)	Dependente (n=68)	p-valor
Idade (em anos) média $\pm$ DP	61,1 $\pm$ 12,7	63,6 $\pm$ 11,4	0,214*
Sexo feminino n (%)	37 (48,7)	33 (48,5)	1**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	26,2 $\pm$ 4,3	26,2 $\pm$ 4,4	0,935*
AIT n (%)	4 (5,3)	2 (2,9)	0,684**
HAS n (%)	49 (64,5)	46 (67,6)	0,727**
Dislipidemia n (%)	15 (19,7)	18 (26,5)	0,427**
<i>Diabetes Mellitus</i> n (%)	20 (26,3)	17 (25)	1**
FA n (%)	16 (21)	10 (14,7)	0,390**
DAC n (%)	7 (9,2)	3 (4,4)	0,334**
ICC n (%)	7 (9,2)	8 (11,8)	0,786**
Etilismo n (%)	10 (13,2)	10 (14,7)	0,814**
Tabagismo n (%)	26 (34,2)	17 (25)	0,275**
NIHSS na admissão med (mín - máx)	10 (3 - 18)	16 (4 - 24)	<0,001***
Tempo sintoma-porta med (mín - máx)	142,5 (20 - 250)	130 (29 - 272)	0,288***
Tempo porta-agulha med (mín - máx)	40 (5 - 150)	40 (10 - 155)	0,583***
Tempo sintoma-agulha med (mín - máx)	207,5 (50 - 275)	180 (75 - 304)	0,175***
PAS mmHg med (mín - máx)	147,5 (98 - 240)	146 (110 - 240)	0,490***
PAD mmHg med (mín - máx)	90 (45 - 133)	90 (59 - 140)	0,115***
Uso de anti-hipertensivo n (%)	19 (25)	17 (25)	1**
Glicemia capilar (mg/dL) med (mín - máx)	113 (66 - 307)	126 (79 - 428)	0,112***
Glicemia de jejum (mg/dL) med (mín - máx)	98 (67 - 330)	104,5 (69 - 324)	0,026***
Hemoglobina glicada (%) med (mín - máx)	5,9 (4,6 - 14,3)	5,7 (4,9 - 9,8)	0,235***
Creatinina (mg/dL) med (mín - máx)	0,8 (0,3 - 3,3)	0,8 (0,5 - 2,6)	0,289***
<i>Clearance</i> creatinina estimado (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	86,3 $\pm$ 30,2	88,8 $\pm$ 32,6	0,649*
ASPECTS $\leq 7$ n (%)	4 (5,3)	9 (13,2)	0,144**
SSS-TOAST			
Aterosclerose de grandes artérias n (%)	9 (11,8)	26 (38,2)	0,031**

Variável	(conclusão)		
	Independente (n=76)	Dependente (n=68)	p-valor
Embolismo cardio-aórtico n (%)	24 (31,6)	14 (20,6)	0,185**
Indeterminado n (%)	28 (36,8)	23 (33,8)	0,730**
Oclusão de pequenas artérias n (%)	12 (15,8)	1 (1,5)	0,003**
Outras causas n (%)	2 (2,6)	5 (7,3)	0,255**
Complicações hospitalares n (%)	17 (22,4)	35 (51,5)	<0,001**
Transformação hemorrágica sintomática n (%)	0 (0)	3 (4,4)	0,103
Pneumonia n (%)	2 (2,6)	15 (22)	<0,001**
ITU n (%)	1 (1,3)	5 (7,3)	0,100**
IAM n (%)	0 (0)	1 (1,5)	0,472
FAARV n (%)	0 (0)	1 (1,5)	0,472
Crises convulsivas durante o internamento n (%)	0	4 (5,9)	0,047**
AVCi maligno n (%)	0	11 (14,1)	<0,001**
Tempo de internamento med (mín - máx)	10 (3 - 26)	12 (1 - 71)	0,006***
NIHSS na alta <sup>1</sup> med (mín - máx)	1 (0 - 10)	12 (4 - 22)	<0,001***
Dependência na alta n (%)	13 (17,1)	68 (100)	<0,001**
Complicações ambulatoriais <sup>2</sup> n (%)	24 (33,3)	32 (52,5)	0,034**
Recorrência AVCi <sup>2</sup> n (%)	3 (4,2)	2 (3,3)	1**
AVCh <sup>3</sup> n (%)	1 (1,4)	0 (0)	1**
IAM <sup>2</sup> n (%)	0	0	-
Crises convulsivas pós-alta <sup>3</sup> n (%)	4 (5,6)	11 (18)	0,030**
Depressão <sup>2</sup> n (%)	14 (19,4)	14 (22,9)	0,673**
Demência <sup>2</sup> n (%)	2 (2,8)	6 (9,8)	0,142**

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; DP = desvio-padrão; med = mediana; mín - máx = valores mínimos e máximos; IMC = índice de massa corporal; AIT = ataque isquêmico transitório; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico; \* t-Student; \*\*exato de Fisher; \*\*\*Mann-Whitney; <sup>1</sup>dado disponível em 121 pacientes, sendo 71 independentes e 50 dependentes; <sup>2</sup>dado disponível em 133 pacientes, sendo 72 independentes e 61 dependentes; <sup>3</sup>dado disponível em 132 pacientes, sendo 71 independentes e 61 dependentes.

Devido a todos os pacientes que tiveram AVCi maligno ou crise convulsiva durante o internamento estarem dependentes em 3 meses após o *ictus*, essas variáveis não foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Como apenas um paciente com AVCi por oclusão de pequenas artérias estava dependente em 3 meses, essa variável também não foi incluída no modelo de regressão logística multivariada. Dependência na alta hospitalar não fez parte do modelo de análise multivariada em função de que todos os pacientes independentes na alta hospitalar continuavam sem dependência em 3 meses. Foi optado pelo uso da NIHSS da admissão e não da NIHSS da alta hospitalar, por o primeiro ser um dado que influencia o segundo e por estar disponível em toda a amostra.

NIHSS na admissão, etiologia por aterosclerose de grandes artérias e pneumonia durante o internamento são preditores de dependência em 3 meses no modelo de regressão logística como mostra a TABELA 7 e o GRÁFICO 16.

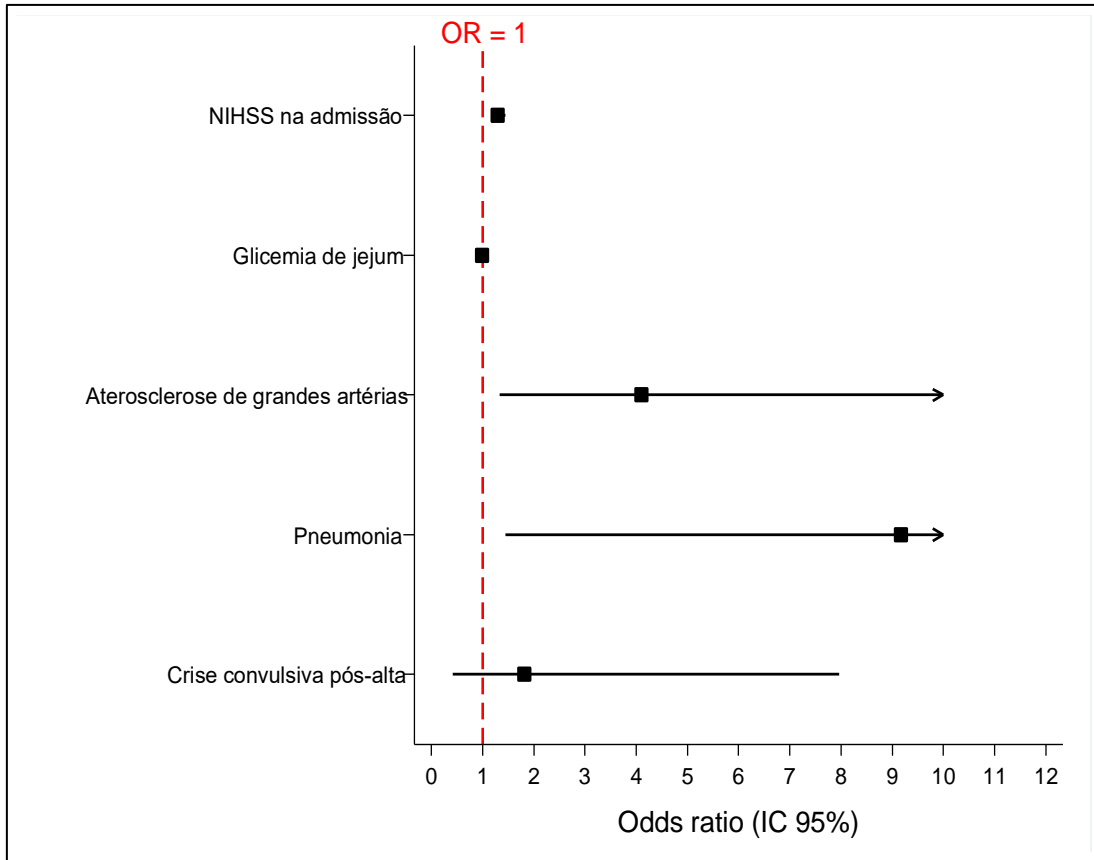
TABELA 7 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor*
NIHSS na admissão	1,30	1,16 - 1,45	<0,001
Glicemia de jejum	0,99	0,98 - 1,00	0,176
Aterosclerose de grandes artérias	4,11	1,31 - 12,85	0,014
Pneumonia	9,17	1,42 - 59,07	0,019
Crise convulsiva pós-alta	1,82	0,41 - 8,08	0,429

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; \*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

GRÁFICO 16 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

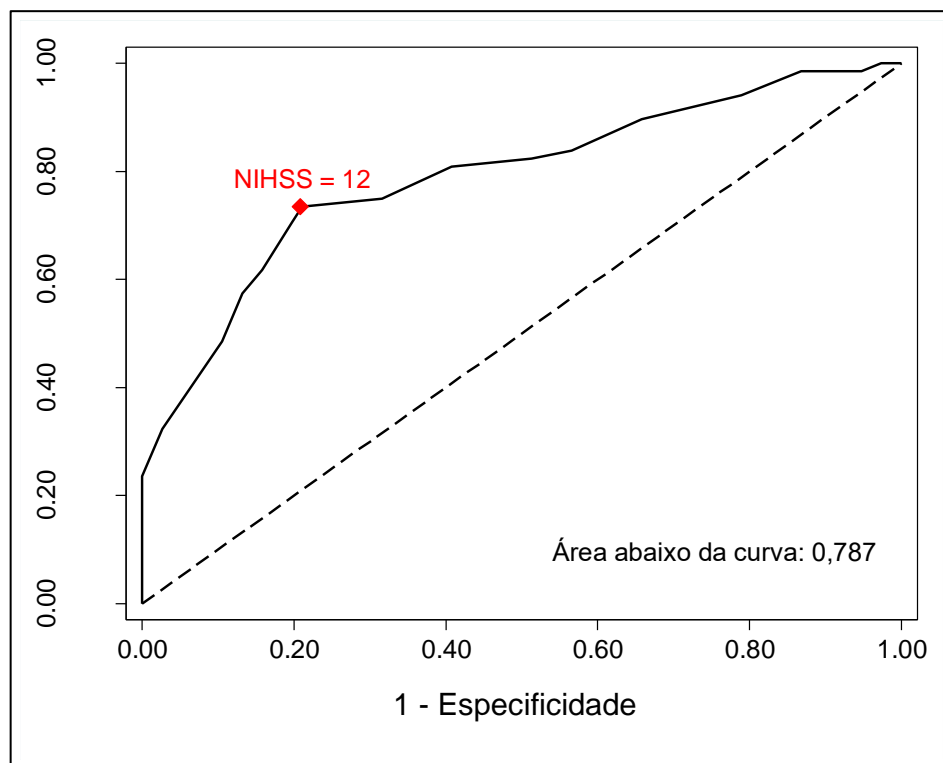


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

O ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS da admissão que está associado à dependência em 3 meses foi de 12, com uma área abaixo da curva igual a 0,787 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a sensibilidade é de 73,5% e a especificidade é de 78,9%, como mostra o GRÁFICO 17.

GRÁFICO 17 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO ICTUS EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

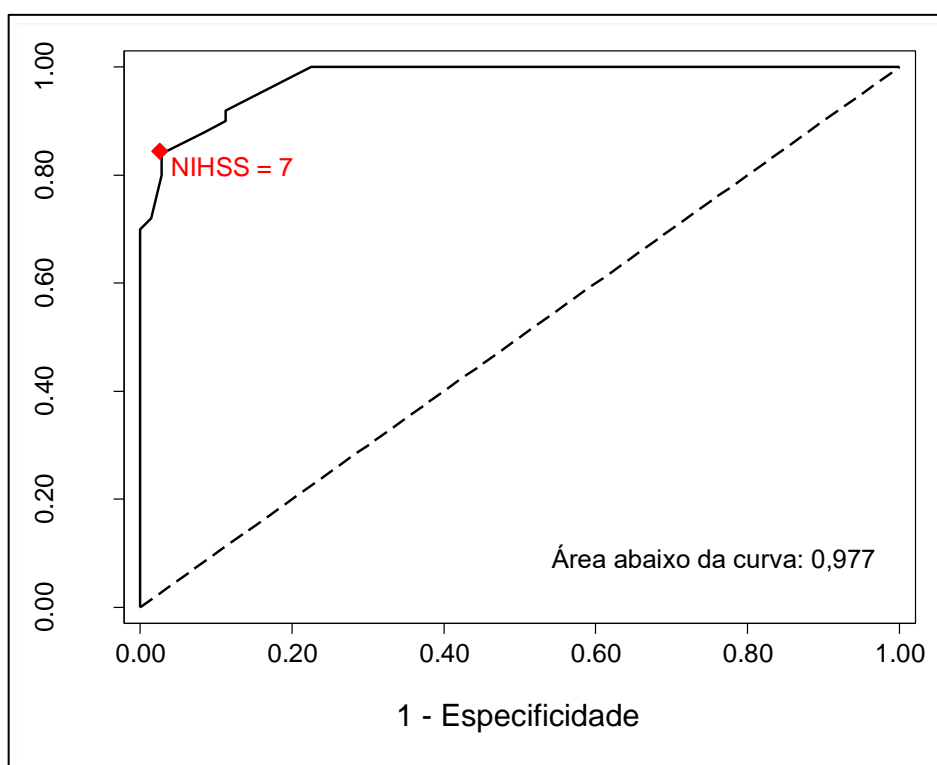


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

Já o ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS no momento da alta hospitalar que está associado à dependência em 3 meses foi de 7, com uma área abaixo da curva igual a 0,977 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a sensibilidade é de 84% e a especificidade é de 97,2%, como mostra o GRÁFICO 18.

GRÁFICO 18 - CURVA ROC PARA NIHSS NA ALTA HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA EM 3 MESES DO ICTUS EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

#### 4.2.4 Dependência após 3 meses

Cento e dezesseis pacientes não foram a óbito até o dia 06/05/2015, destes foi possível obter informações sobre a ERm após 3 meses em 99 pacientes, dentre esses, 39 pacientes estavam dependentes na última avaliação realizada após 3 meses (39,4%).

Os pacientes dependentes após 3 meses, como mostra a TABELA 8, tinham com menor frequência FA e mais frequentemente NIHSS na admissão e na alta com



pontuações mais elevadas, maiores níveis de glicemia de jejum, ASPECTS na TC de admissão menor ou igual a 7, maior frequência de etiologia de aterosclerose de grandes artérias, mais complicações hospitalares como pneumonia e AVCi maligno, maior tempo de internamento, maiores taxas de dependência na alta e em 3 meses, e crises convulsivas pós-alta.

TABELA 8 - ANÁLISE UNIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

(continua)			
Variável	Independente (n=60)	Dependente (n=39)	p-valor
Idade (em anos) média $\pm$ DP	59,6 $\pm$ 12,9	63,7 $\pm$ 11,9	0,116*
Sexo feminino n (%)	28 (46,7)	21 (53,8)	0,541**
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) média $\pm$ DP	26,7 $\pm$ 4,5	26,4 $\pm$ 4	0,758*
AIT n (%)	3 (5)	2 (5,1)	1**
HAS n (%)	32 (53,3)	26 (66,7)	0,215**
Dislipidemia n (%)	10 (16,7)	13 (33,3)	0,087**
<i>Diabetes Mellitus</i> n (%)	12 (20)	11 (28,2)	0,466**
FA n (%)	10 (16,7)	1 (2,6)	0,046**
DAC n (%)	2 (3,3)	3 (7,7)	0,380**
ICC n (%)	5 (8,3)	4 (10,2)	0,736**
Etilismo n (%)	9 (15)	4 (10,3)	0,558**
Tabagismo n (%)	20 (33,3)	12 (30,8)	0,829**
NIHSS na admissão med (mín - máx)	10 (3 - 20)	16 (4 - 22)	<0,001***
Tempo sintoma-porta med (mín - máx)	150 (20 - 250)	132,5 (60 - 272)	0,855***
Tempo porta-agulha med (mín - máx)	40 (5 - 150)	40 (10 - 100)	0,533***
Tempo sintoma-agulha med (mín - máx)	200 (50 - 275)	190 (110 - 304)	0,957***
PAS mmHg med (mín - máx)	141,5 (98 - 240)	150 (110 - 240)	0,190***
PAD mmHg med (mín - máx)	90 (45 - 120)	90 (59 - 140)	0,767***
Uso de anti-hipertensivo n (%)	11 (18,3)	9 (23,1)	0,609**
Glicemia capilar (mg/dL) med (mín - máx)	109 (66 - 307)	132 (77 - 428)	0,094***
Glicemia de jejum (mg/dL) med (mín - máx)	97 (67 - 330)	108 (80 - 324)	0,016***

(continua)			
Variável	Independente (n=60)	Dependente (n=39)	p-valor
Hemoglobina glicada (%) med (mín - máx)	5,8 (4,6 - 14,3)	5,7 (4,9 - 9,8)	0,403***
Creatinina (mg/dL) med (mín - máx)	0,8 (0,6 - 2,37)	0,8 (0,6 - 2,6)	0,382***
<i>Clearance</i> creatinina estimado (mL/min/1,73m <sup>2</sup> ) média ± DP	90,1 ± 31,2	88,2 ± 31,9	0,769*
ASPECTS ≤7 n (%)	1 (1,7)	5 (12,8)	0,040**
SSS-TOAST			
Aterosclerose de grandes artérias n (%)	8 (13,3)	13 (33,3)	0,024**
Embolismo cardio-aórtico n (%)	18 (30)	5 (12,8)	0,055**
Indeterminado n (%)	18 (30)	17 (43,6)	0,200**
Oclusão de pequenas artérias n (%)	13 (21,7)	0	0,001**
Outras causas n(%)	3 (5)	4 (10,3)	0,429**
Complicações hospitalares n (%)	11 (18,3)	20 (51,3)	0,001**
Transformação hemorrágica sintomática n (%)	0	2 (5,1)	0,153
Pneumonia n (%)	2 (3,3)	8 (20,5)	<0,013**
ITU n (%)	1 (1,7)	3 (7,7)	0,297**
IAM n (%)	1 (1,7)	0	1
FAARV n (%)	0	0	-
Crises convulsivas durante o internamento n (%)	0	2 (5,1)	0,153**
AVCi maligno n (%)	0	7 (17,9)	0,001**
Tempo de internamento med (mín - máx)	9 (3 - 29)	11 (3 - 71)	0,047***
NIHSS na alta <sup>1</sup> med (mín - máx)	1 (0 - 22)	11 (1 - 19)	<0,001***
Dependência na alta n (%)	16 (26,7)	37 (94,9)	<0,001**
Dependência em 3 meses n (%)	7 (11,7)	37 (94,9)	<0,001**
Complicações ambulatoriais <sup>2</sup> n (%)	20 (34,5)	17 (47,2)	0,279**
Recorrência AVCi <sup>2</sup> n (%)	1 (1,7)	1 (2,7)	1**
AVCh <sup>3</sup> n (%)	0	0	-
IAM <sup>2</sup> n (%)	0	0	-
Crises convulsivas pós-alta <sup>2</sup> n (%)	3 (5,2)	10 (27,8)	0,004**

Variável	(conclusão)		
	Independente (n=60)	Dependente (n=39)	p-valor
Depressão <sup>2</sup> n (%)	13 (22,4)	10 (27,8)	0,625**
Demência <sup>2</sup> n (%)	2 (3,4)	4 (11,1)	0,199**

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; DP = desvio-padrão; med = mediana; mín - máx = valores mínimos e máximos; IMC = índice de massa corporal; AIT = ataque isquêmico transitório; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; AVCh = acidente vascular cerebral hemorrágico; \* t-Student; \*\*exato de Fisher; \*\*\*Mann-Whitney; <sup>1</sup>dado disponível em 86 pacientes, sendo 53 independentes e 33 dependentes; <sup>2</sup>dado disponível em 94 pacientes, sendo 58 independentes e 36 dependentes; <sup>3</sup>dado disponível em 93 pacientes, sendo 57 independentes e 36 dependentes.

Dependência na alta e dependência em 3 meses não foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada em função de terem ocorrido apenas 2 casos em que pacientes independentes na alta hospitalar e em 3 meses tornaram-se dependentes após 3 meses. A variável AVCi maligno não foi incluída uma vez que todos os pacientes eram dependentes após 3 meses. Devido a nenhum paciente com AVCi por oclusão de pequenas artérias estar dependente após 3 meses, essa variável também não foi incluída no modelo de regressão logística multivariada. A variável ASPECTS menor ou igual 7 na TC de admissão não foi incluída, porque apenas um paciente com ASPECTS menor ou igual a 7 não estava dependente após 3 meses. Foi optado pelo uso de NIHSS na admissão e não NIHSS da alta hospitalar, por o primeiro influenciar o segundo e por ser um dado que estava disponível em toda a amostra.

A partir do modelo de regressão logística, as variáveis NIHSS na admissão, pneumonia durante o internamento hospitalar e crise convulsiva pós-alta hospitalar mostraram ser preditores independentes de dependência após 3 meses, como mostra a TABELA 9 e o GRÁFICO 19.

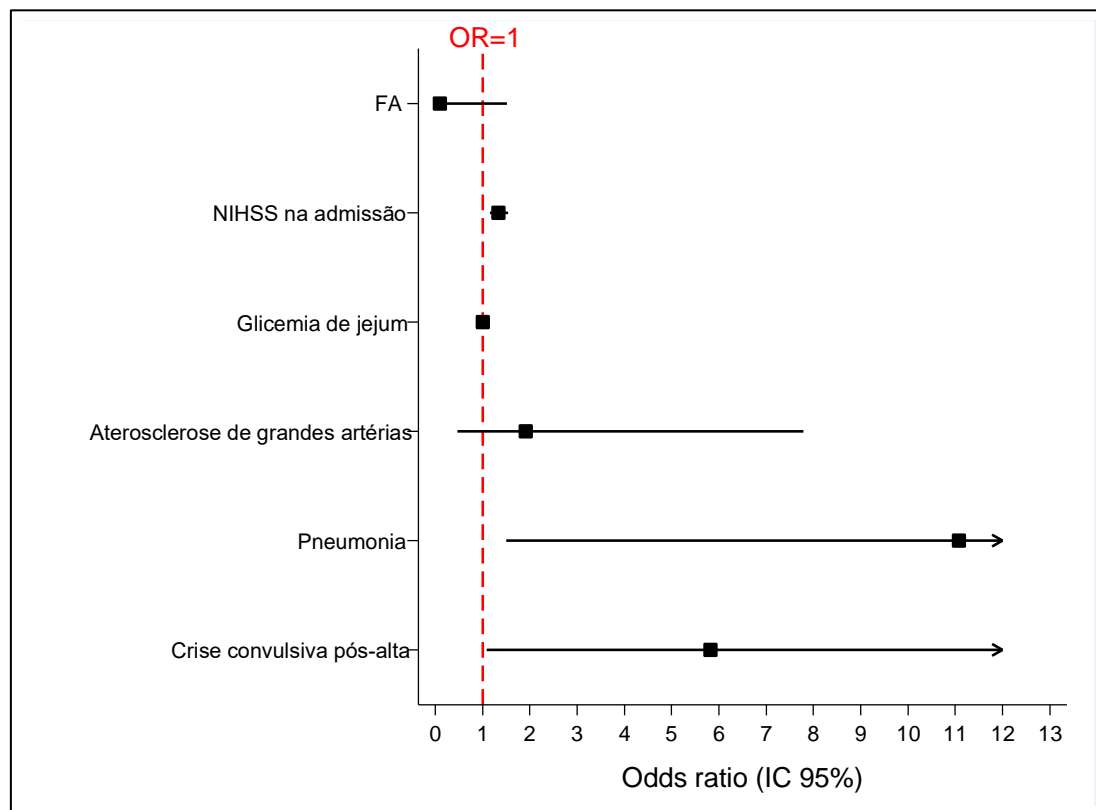
TABELA 9 - ANÁLISE LOGÍSTICA MULTIVARIADA PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variáveis	OR	IC 95%	p-valor*
FA	0,10	0,01 - 1,58	0,096
NIHSS na admissão	1,33	1,15 - 1,54	<0,001
Glicemia de jejum	1,00	0,99 - 1,01	0,911
Aterosclerose de grandes artérias	1,91	0,46 - 7,95	0,366
Pneumonia	11,08	1,45 - 84,73	0,019
Crise convulsiva pós-alta	5,82	1,06 - 32,01	0,040

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; FA = fibrilação atrial; \*Modelo de Regressão Logística e teste de Wald,  $p < 0,05$ .

GRÁFICO 19 - PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

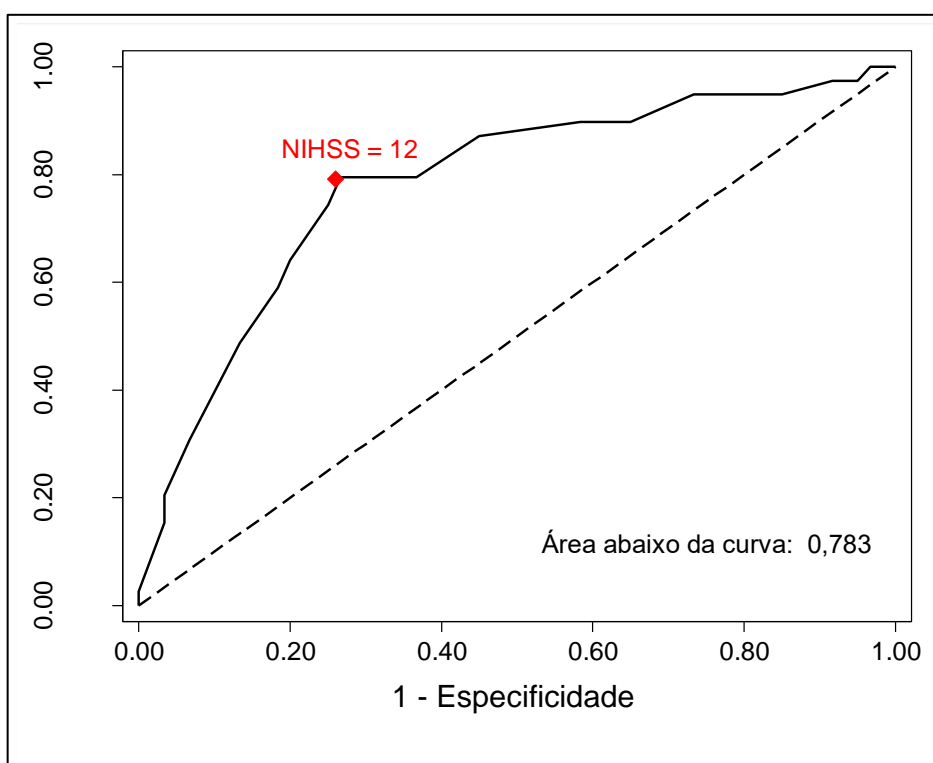


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

O ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS da admissão que está associado à dependência após 3 meses foi de 12, com uma área abaixo da curva igual a 0,783 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a sensibilidade é de 79,5% e a especificidade é de 73,3%, como mostra o GRÁFICO 20.

GRÁFICO 20 - CURVA ROC PARA NIHSS ADMISSIONAL E DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO ICTUS EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

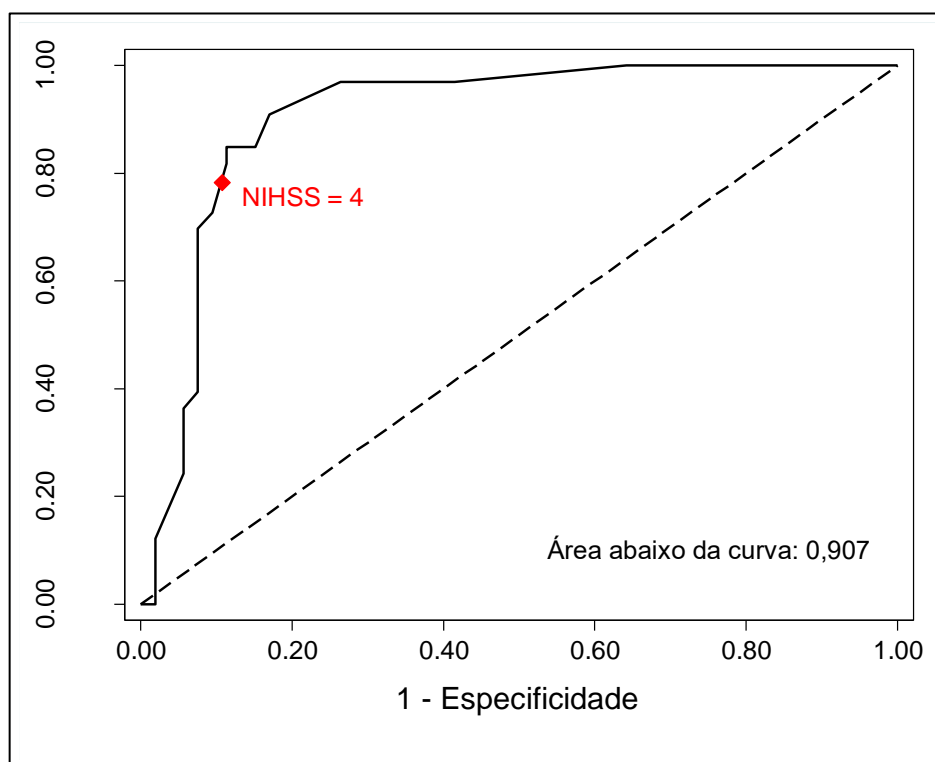


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

Já o ponto de corte sugerido pela curva ROC para a NIHSS no momento da alta hospitalar que está associado à dependência após 3 meses foi de 4, com uma área abaixo da curva igual a 0,907 com significância estatística ( $p < 0,001$ ). Para este ponto de corte, a sensibilidade é de 90,9% e a especificidade é de 83%, como mostra o GRÁFICO 21.

GRÁFICO 21 - CURVA ROC PARA NIHSS NA ALTA HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA APÓS 3 MESES DO *ICTUS* EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



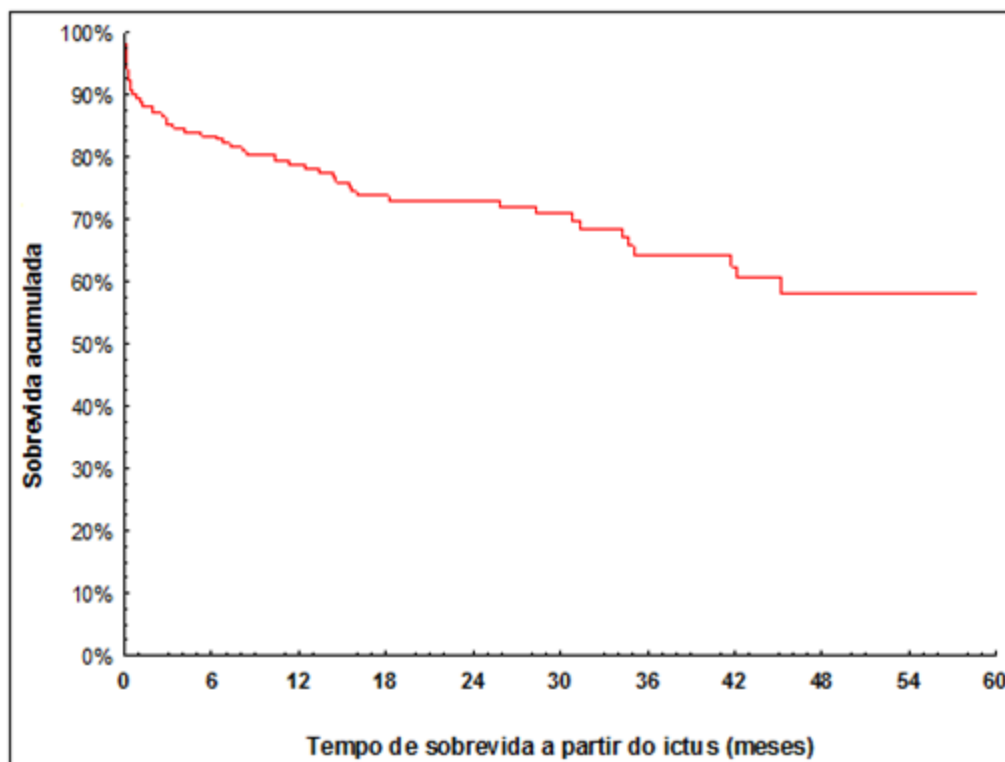
FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

#### 4.2.5 Análise de sobrevida

O estudo de sobrevida a partir do *ictus* mostra, conforme o GRÁFICO 22 e a TABELA 10, que houve uma maior taxa de óbito no primeiro ano após o AVCi, em território de ACM, submetido à TTEV, principalmente nos primeiros 14 dias. Além disso, o percentual de sobrevida estimado em 3 meses, 1 ano, 3 anos e 5 anos foi de 85,2%, 78,8%, 64,3% e 58,2%, respectivamente.

GRÁFICO 22 - CURVA DE KAPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

TABELA 10 - PERCENTUAL DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO TEMPO APÓS AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

(continua)	
Tempo	Percentual de sobrevivência
1 dia	99,4%
7 dias	94,1%
14 dias	90,5%
1 mês	89,3%
3 meses	85,2%
6 meses	83,4%
9 meses	80,2%
12 meses	78,8%
18 meses	73,8%
24 meses	73,0%

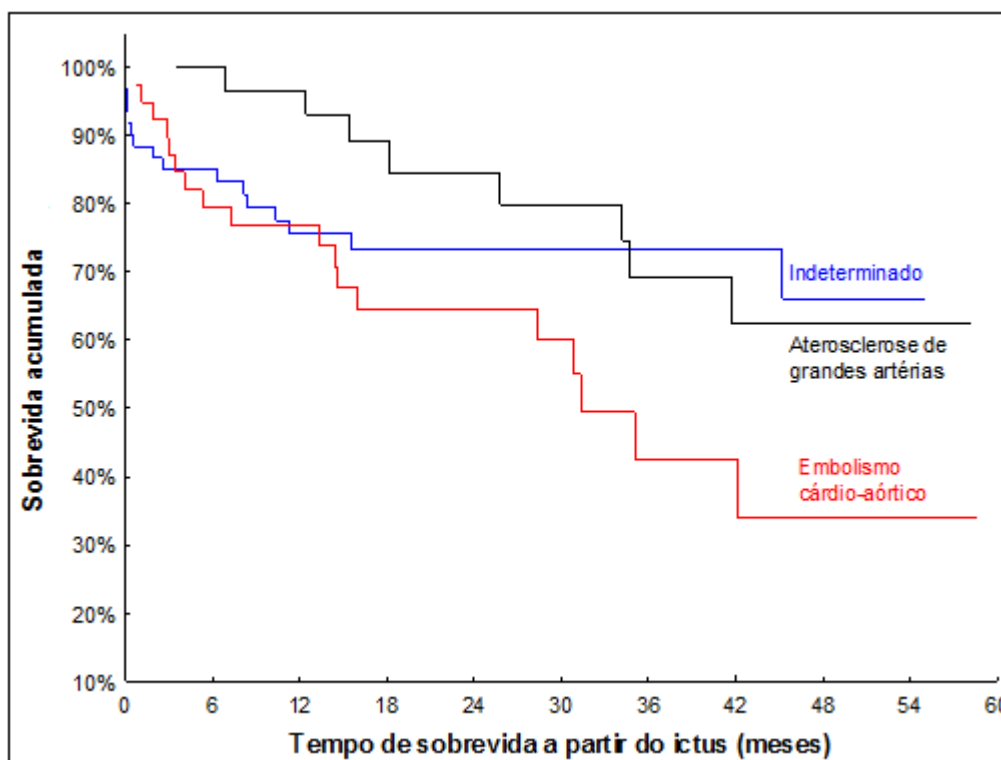
(conclusão)	
Tempo	Percentual de sobrevida
36 meses	64,3%
48 meses	58,2%
60 meses	58,2%

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.

O GRÁFICO 23 mostra a curva de sobrevida em relação à etiologia por meio da classificação SSS-TOAST e demonstra um menor tempo de sobrevida dos pacientes com AVCi por embolismo cardio-aórtico quando comparado às demais etiologias ( $p=0,001$ ).

GRÁFICO 23 - CURVA DE KAPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIDA CORRELACIONANDO A ETIOLOGIA SSS-TOAST COM O TEMPO DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

Nota: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa.



Os pacientes que tiveram um menor tempo de sobrevida, como mostra a TABELA 11, tinham mais frequentemente maior idade, diagnóstico de HAS, de ICC e de FA, maiores pontuações da NIHSS na admissão, maior tempo porta-agulha, maior nível de creatinina, menor *clearance* de creatinina estimado, mais frequentemente etiologia do AVCi por embolismo cardio-aórtico, e maior ocorrência de complicações hospitalares como transformação hemorrágica sintomática, pneumonia e FAARV.

TABELA 11 - ANÁLISE DAS VARIÁVEIS COM RELAÇÃO AO TEMPO DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

(continua)

Variável	HR	IC 95%	p-valor
Idade	1,08	1,05 - 1,11	<0,001
Sexo feminino	*	*	0,331
IMC	*	*	0,345
AIT**			
HAS	1,97	1,01 - 3,82	0,046
Dislipidemia	*	*	0,595
<i>Diabetes Mellitus</i>	*	*	0,510
FA	5,34	3,11 - 9,35	<0,001
DAC	*	*	0,544
ICC	3,64	2,02 - 6,57	<0,001
Etilismo	*	*	0,652
Tabagismo	*	*	0,108
NIHSS na admissão	1,096	1,036 - 1,158	0,001
Tempo sintoma-porta	*	*	0,504
Tempo porta-agulha	1,013	1,004 - 1,021	0,003
Tempo sintoma-agulha	*	*	0,620
PAS	*	*	0,742
PAD	*	*	0,631
Uso de anti-hipertensivo	*	*	0,051
Glicemia capilar	*	*	0,441

(conclusão)			
Variável	HR	IC 95%	p-valor
Glicemia de jejum	*	*	0,841
Hemoglobina glicada	*	*	0,296
Creatinina	1,96	1,33 - 2,87	0,001
<i>Clearance</i> de creatinina estimado	0,977	0,967 - 0,987	<0,001
ASPECTS $\leq 7$	*	*	0,167
SSS-TOAST			
Aterosclerose de grandes artérias	*	*	0,157
Indeterminado	*	*	0,485
Oclusão de pequenas artérias**			
Outras causas**			
Complicações hospitalares	3,84	2,13 - 6,91	<0,001
Transformação hemorrágica sintomática	8,38	4,22 - 16,63	<0,001
Pneumonia	2,51	1,41 - 4,47	0,002
ITU	*	*	0,730
IAM	*	*	0,340
FAARV	12,30	5,17 - 29,2	<0,001
Crises convulsivas durante o internamento	*	*	0,128
AVCi maligno	*	*	0,175

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; DP = desvio-padrão; med = mediana; IMC = índice de massa corporal; AIT = ataque isquêmico transitório; HAS = hipertensão arterial sistêmica; FA = fibrilação atrial; DAC = doença arterial coronariana; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ITU = infecção de trato urinário; IAM = infarto agudo do miocárdio; FAARV = fibrilação atrial de alta resposta ventricular; AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; \*nos casos de  $p \geq 0,05$ , não foram analisados o HR e IC 95%; \*\*nenhum dos pacientes com AIT prévio, AVCi por oclusão de pequenas artérias ou por outras causas foi a óbito durante o período de acompanhamento.

Para avaliação conjunta das variáveis acima citadas foi ajustado um modelo de regressão de Cox que mostrou, conforme a TABELA 12 e o GRÁFICO 24, que os pacientes com ICC, FA e transformação hemorrágica sintomática são aqueles com menor tempo de sobrevida.

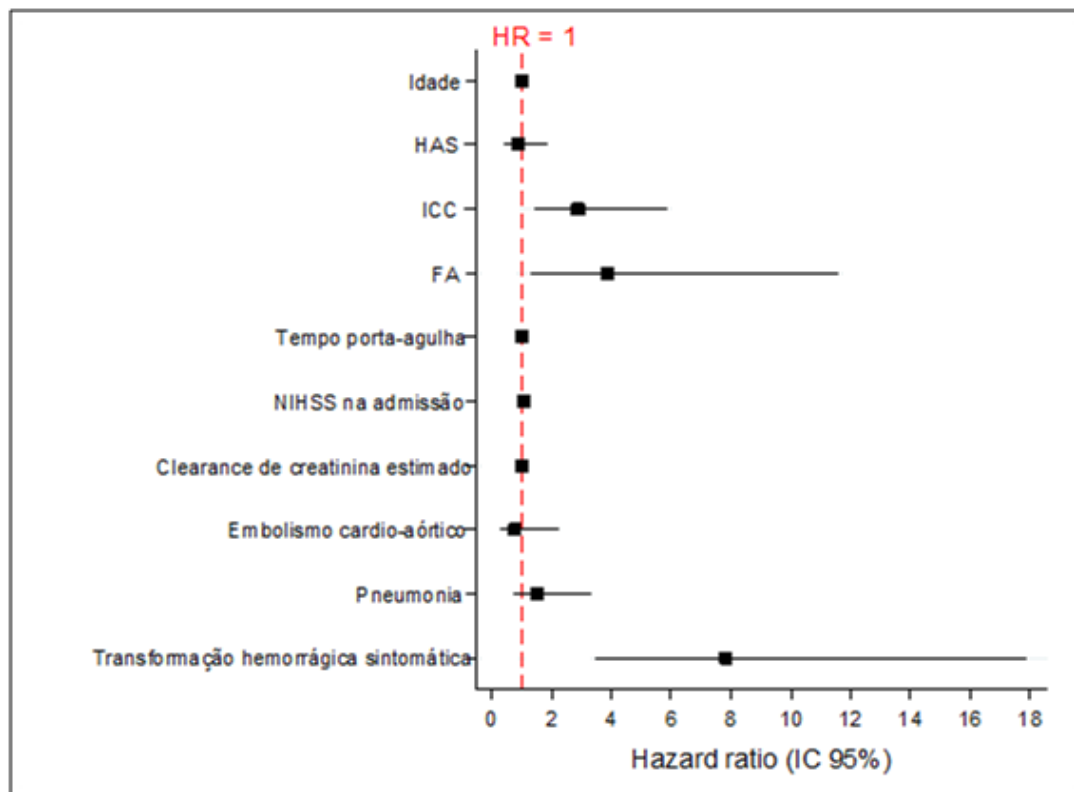
TABELA 12 - REGRESSÃO DE COX PARA ANÁLISE DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

Variáveis	HR	IC 95%	p-valor*
Idade	1,02	0,98 - 1,06	0,317
HAS	0,88	0,42 - 1,86	0,732
ICC	2,89	1,43 - 5,84	0,003
FA	3,88	1,30 - 11,57	0,015
Tempo porta-agulha	1,01	1,00 - 1,02	0,261
NIHSS na admissão	1,06	0,99 - 1,14	0,073
<i>Clearance</i> de creatinina estimado	0,99	0,98 - 1,00	0,101
Embolismo cardio-aórtico	0,77	0,27 - 2,21	0,620
Pneumonia	1,51	0,69 - 3,31	0,297
Transformação hemorrágica sintomática	7,83	3,43 - 17,92	<0,001

FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FA = fibrilação atrial. \*Modelo de Regressão de Cox e teste de Wald,  $p < 0,05$ ;

GRÁFICO 24 - PREDITORES PARA SOBREVIDA EM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV

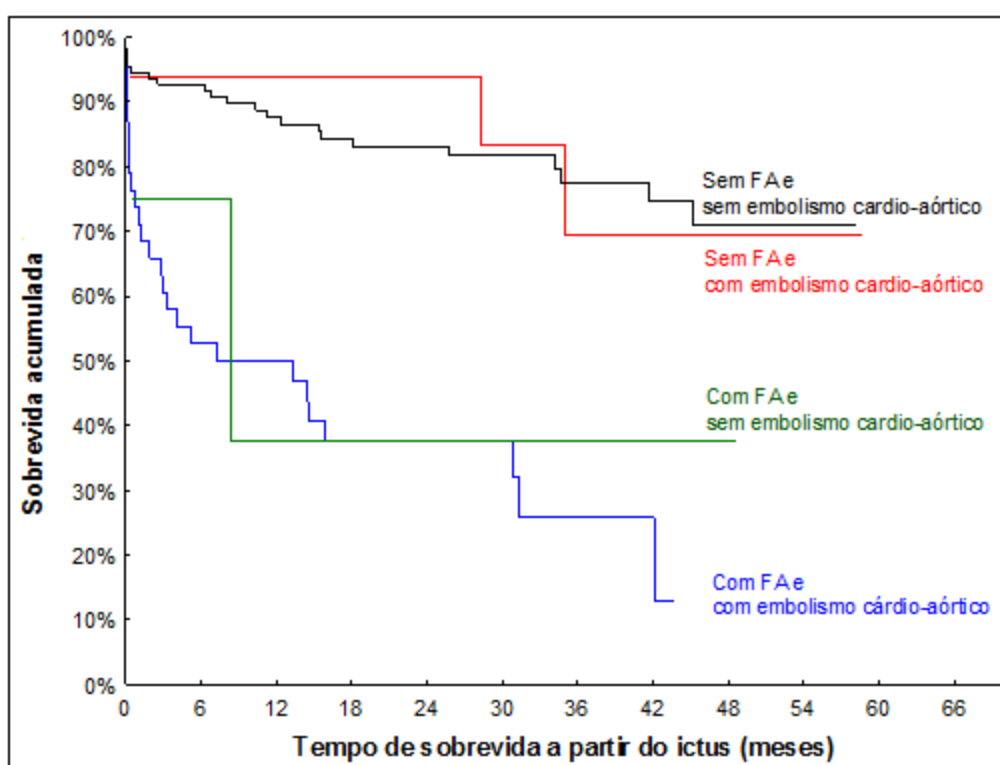


FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; HAS = hipertensão arterial sistêmica; ICC = insuficiência cardíaca congestiva; FA = fibrilação atrial.

Com relação ao AVCi por embolismo cardio-aórtico e fibrilação atrial, apenas 4 pacientes com FA foram classificados como etiologia indeterminada por terem 2 mecanismos evidentes para etiologia do AVCi. Observa-se no GRÁFICO 25 que o que discrimina a associação com o tempo de sobrevida é efetivamente a presença ou não de FA.

GRÁFICO 25 - CURVA DE KAPLAN-MEYER PARA ANÁLISE DE SOBREVIDA CORRELACIONANDO A ETIOLOGIA SSS-TOAST EMBOLISMO CARDIO-AÓRTICO E FIBRILAÇÃO ATRIAL COM O TEMPO DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO, EM TERRITÓRIO DE ACM, SUBMETIDOS À TTEV



FONTE: O autor (2017).

NOTA: AVC = acidente vascular cerebral; ACM = artéria cerebral média; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; FA = fibrilação atrial.

## 5 DISCUSSÃO

A amostra desse estudo foi constituída por 169 pacientes com primeiro AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV entre 2010 e 2015. Caracterizou-se por um discreto predomínio do sexo feminino (50,9%), média de idade de  $64,1 \pm 12,9$  anos e por ser composta de pacientes previamente independentes. Na admissão a mediana da NIHSS foi de 13 (3-26) pontos e do tempo sintoma-agulha de 195 (50-304) minutos. A etiologia do AVCi mais frequente definida durante o internamento hospitalar, segundo a classificação SSS-TOAST, foi a indeterminada (35%), seguida por embolismo cardio-aórtico (32%). Complicações intra-hospitalares ocorreram em 43,8% dos pacientes e a mais frequente foi pneumonia, enquanto em relação às complicações ambulatoriais, a mais frequentemente relatada por paciente e/ou familiares foi depressão.

As características demográficas, fatores de risco, dados de admissão e referentes a complicações intra-hospitalares e ambulatoriais dos pacientes em estudo são semelhantes quando comparadas a outros estudos que realizaram seguimento de pacientes com AVCi submetidos à TTEV (GENSICKE et al., 2013; MACHADO et al., 2015; AOKI; KIMURA; SAKAMOTO, 2016), exceto pelo fato de nossos pacientes serem mais jovens e por haver um discreto predomínio de mulheres. Com relação à etiologia do AVCi nota-se, em comparação com os estudos de Gensicke et al. (2013), Machado et al. (2015) e Aoki, Kimura e Sakamoto (2016), que os pacientes em estudo apresentaram mais frequentemente etiologia indeterminada e aterosclerose de grandes artérias, e menos frequentemente embolismo cardio-aórtico e oclusão de pequenos vasos.

A busca de fatores de riscos para pior prognóstico de pacientes com AVCi submetidos à TTEV é essencial para otimizar o manejo desses pacientes, possibilitando uma melhor orientação de familiares e pacientes e uma análise mais precisa do risco-benefício de intervenções clínicas. Sendo assim, é de fundamental importância a escolha do desfecho a ser analisado e que esses preditores sejam claramente definidos, facilmente avaliados e sua análise reprodutível. (BUSTAMANTE et al., 2016).

## 5.1 PREDITORES PARA MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR E DEPENDÊNCIA NA ALTA HOSPITALAR

Os preditores para mortalidade intra-hospitalar e dependência na alta hospitalar são diferentes no presente estudo. A partir da análise logística bivariada, mostrou-se que idade combinada com NIHSS da admissão, com tempo sintoma-agulha e com transformação hemorrágica sintomática foram preditores significativos para mortalidade durante o internamento hospitalar. Enquanto AVCi por aterosclerose de grandes artérias e NIHSS na admissão estiveram associados à dependência na alta hospitalar.

Os dados referentes à distinção entre os fatores preditores de mortalidade e dependência são escassos, e essa informação é essencial para otimizar o tratamento e a conduta médica após AVC.

Nesse estudo, 11,2% dos pacientes evoluíram para óbito durante o internamento hospitalar. Estudos prévios com AVCi de diferentes territórios vasculares mostraram uma taxa de mortalidade em 7 dias entre 3,3 e 8% (SAPOSNIK et al., 2008; ANDERSEN KK; ANDERSEN ZJ; OLSEN, 2011) e para pacientes submetidos à TTEV a mortalidade intra-hospitalar variou entre 7,2 e 11,4%. (BATEMAN et al., 2006; AL-KHALED; MATTHIS; EGGERS, 2014; TONG et al., 2014). A alta taxa de mortalidade intra-hospitalar neste estudo pode refletir uma maior severidade do AVCi cuja topografia é o território da ACM, conforme demonstrado pela mediana da NIHSS na admissão.

A principal causa de mortalidade durante o internamento hospitalar foi sepse de foco pulmonar (47,4%), essa condição é particularmente associada à broncoaspiração secundária, provavelmente devido à disfagia ou ao comprometimento do nível de consciência, e à imunossupressão sistêmica decorrente da ativação dos sistemas simpático e parassimpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. (HANNAWI et al., 2013). Apesar disso, não há indicação de tratamento profilático com antibioticoterapia em pacientes com AVCi agudo. (TZIOMALOS et al., 2016).

Como confirmado pelo presente estudo, a variável idade é um fator de risco para mortalidade intra-hospitalar após TTEV. (BATEMAN et al., 2006). Possivelmente isso se deve a uma menor reserva funcional e à presença de outras

comorbidades, potencialmente graves, que se associam ao envelhecimento. (BATEMAN et al., 2006; SAPOSNIK et al., 2008; ANDERSEN KK; ANDERSEN ZJ; OLSEN, 2011; AL-KHALED; MATTHIS; EGGERS, 2014; TONG et al., 2014). Porém, segundo as diretrizes brasileiras para tratamento do AVCi, não existe uma idade limite para a realização da TTEV. (MARTINS et al., 2011; MARTINS et al., 2012).

Segundo Balami et al. (2011), a taxa de transformação hemorrágica sintomática após AVCi submetido à TTEV é de 7%, sendo essa condição associada com maiores taxas de mortalidade intra-hospitalar. (SIEGLER et al., 2013; BUSTAMANTE et al., 2016). Além disso, Saver et al. (2013) mostraram que a realização de TTEV com um menor tempo sintoma-agulha está associada a uma redução tanto de mortalidade como de transformação hemorrágica sintomática. Uma das medidas que pode ser adotada com o intuito de diminuir o tempo sintoma-agulha é a presença de um leito exclusivo para trombólise. Segundo Tansini et al. (2016), a introdução de um leito de trombólise em ambiente hospitalar permite que 85% dos pacientes admitidos com AVCi sejam tratados com TTEV na primeira hora da admissão. Campanhas educacionais com a divulgação de sintomas e sinais compatíveis com AVC, da existência de um limite de tempo para a realização das terapias de reperfusão e da forma de acesso ao serviço pré-hospitalar adequado são estratégias fundamentais para a redução do tempo sintoma-porta e, consequentemente, do tempo sintoma-agulha. (PONTES-NETO et al., 2008; SAVER et al., 2013; PANÍCIO et al., 2014; TANSINI et al., 2016). Outras medidas possíveis de serem adotadas são acesso rápido a um atendimento pré-hospitalar de emergência, capaz de identificar os pacientes potencialmente elegíveis para TTEV e realizar o transporte rapidamente para centros de referência em tratamento do AVC. (KUSTER et al., 2013; SAVER et al., 2013; TANSINI et al., 2016). Além disso, o transporte diretamente para a sala de realização da CT e o preparo do rt-PA previamente à chegada do paciente com a disponibilidade de iniciá-lo na sala de exame são outras medidas possíveis de serem implantadas. (SAVER et al., 2013; TANSINI et al., 2016). Como a realização da TTEV não exerce efeito significativo em outras causas de mortalidade que não a transformação hemorrágica sintomática (EMBERSON et al., 2014), na análise de sobrevida a longo prazo, a variável tempo sintoma-agulha deixa de ser significativa.



A avaliação da gravidade do AVC por meio da NIHSS é considerada um fator preditor independente de prognóstico bem estabelecido pela literatura. (SAPOSNIK et al., 2008; ANDERSEN KK; ANDERSEN ZJ; OLSEN, 2011; AL-KHALED; MATTHIS; EGGERS, 2014; TONG et al., 2014). No presente estudo, a NIHSS foi um importante preditor para mortalidade intra-hospitalar e dependência na alta hospitalar. Siegler et al. (2013) mostraram que idade acima de 65 anos e NIHSS inicial acima de 14 foram preditores independentes para deterioração neurológica após AVCi, sendo que o aumento de 1 ponto da NIHSS esteve associado com o aumento de 7% no risco de deterioração neurológica (OR 1,07, IC 95% 1,04-1,10,  $p < 0,001$ ). No presente estudo, o aumento de 1 ponto da NIHSS da admissão esteve associado com aumento de 17% do risco de mortalidade durante a hospitalização, além disso NIHSS da admissão acima de 17 esteve associado com mortalidade intra-hospitalar, enquanto NIHSS da admissão acima de 11 com dependência na alta hospitalar. Os pontos de corte da NIHSS diferem entre os estudos, devido aos tratamentos e desfechos analisados em cada estudo serem diferentes, tornando a comparação difícil. Apesar disso, sabe-se que NIHSS elevada está diretamente relacionada com maior volume de infarto durante a fase aguda e consequentemente com AVC mais grave. (SIEGLER et al., 2013).

Como mostrado neste estudo, em que o mecanismo de aterosclerose de grandes artérias esteve associado com dependência, outros estudos mostraram que estenose carotídea afeta diretamente o prognóstico dos pacientes com AVC, possivelmente por ser um marcador de doença microvascular crônica (MALFERRARI et al., 2007; SIEGLER et al., 2013) e talvez por esses pacientes apresentarem menor capacidade de reserva funcional e neuroplasticidade e, consequentemente, menor potencial de recuperação. Esses pacientes possivelmente se beneficiariam do uso da TTEV associada à trombectomia mecânica. (ANTONENKO; CASO, 2016).

A diferenciação dos preditores de mortalidade intra-hospitalar e dependência na alta hospitalar permite uma melhora do atendimento aos pacientes com AVCi em território de ACM submetidos à TTEV, por meio de intervenções nos fatores de risco modificáveis para mortalidade intra-hospitalar, como o tempo sintoma-porta; pela maior atenção aos pacientes com idade mais avançada, NIHSS elevada, com transformação hemorrágica sintomática ou maior tempo sintoma-porta devido a um

maior risco de mortalidade intra-hospitalar; por guiar a indicação de novas terapias como a trombectomia mecânica; e também pelo início precoce e intensivo de programas de reabilitação em pacientes com AVCi por oclusão de grandes artérias ou naqueles com pontuações da NIHSS de admissão elevadas com o objetivo de diminuir a morbidade.

## 5.2 PREDITORES PARA DEPENDÊNCIA EM 3 MESES E APÓS 3 MESES

O risco de dependência, seja em 3 meses ou após 3 meses, está associado a pontuações mais elevadas da NIHSS na admissão e ocorrência de pneumonia durante o internamento hospitalar. AVCi de etiologia por aterosclerose de grandes artérias é um importante fator de risco para dependência precoce e crises convulsivas após a alta hospitalar para dependência tardia.

A dependência é um importante indicador de eficácia do atendimento aos pacientes com AVCi, um melhor entendimento sobre as variáveis associadas à dependência precoce e tardia são cruciais para melhorar o manejo desses pacientes. A diminuição do grau de dependência dos pacientes com AVCi pode impactar na redução das complicações após AVC como pneumonia, fratura de quadril e depressão. (SCHMITZ et al., 2014; BUSTAMANTE et al., 2016).

Vários estudos analisaram fatores de pior prognóstico após AVC, os resultados incongruentes possivelmente podem ser explicados por diferenças metodológicas. A escolha do desfecho pode ser uma das razões. Enquanto mortalidade foi o objeto de estudo de alguns autores, outros avaliaram dependência ou ainda uma combinação de mortalidade e dependência. (GERMAN STROKE STUDY COLLABORATION, 2004; SAPOSNIK et al., 2004; SOLBERG et al., 2007; WEIMAR et al., 2007; KÖNIG et al., 2008; LOU et al., 2008; JIA et al., 2011; KAMOUCI et al., 2011; SAPOSNIK et al., 2011; NTAIOS; FAOUZI; MICHEL, 2012; STRBIAN et al., 2012; PAPAVALASILEIOU et al., 2013; SAPOSNIK; GUZIK; REEVES; OVBIAGELE; JOHNSTON, 2013; SAPOSNIK; REEVES; JOHNSTON; BATH; OVBIAGELE; VISTA COLLABORATION, 2013; KENT et al., 2015; MACHADO et al., 2015; KIM et al., 2016).

A NIHSS é capaz de prever dependência nos pacientes após AVCi tanto a curto como a longo prazo. Em 7 dias e em 3 meses, um excelente desfecho é obtido

em aproximadamente dois terços dos pacientes com pontuações da NIHSS menores de 4, enquanto pacientes com pontuações acima de 15 dificilmente possuem desfechos favoráveis. (ADAMS et al., 1999). Mais de 80% dos pacientes com NIHSS abaixo de 6 na admissão receberão alta para suas próprias casas, enquanto aqueles com escores entre 6 e 13 geralmente necessitarão de serviços de reabilitação intensivos na fase aguda após a alta e, por fim, aqueles com pontuações da NIHSS de admissão igual ou maior a 14 necessitarão de suporte de enfermagem ou de cuidadores após alta por tempo prolongado. (RUNDEK et al., 2000; SCHLEGEL et al., 2003). No presente estudo, o menor ponto de corte da escala da NIHSS da alta hospitalar para dependência após 3 meses em relação à dependência em 3 meses é devido à seleção de pacientes menos graves para o estudo desse desfecho, já que a porcentagem de pacientes com incapacidades graves na avaliação de dependência após 3 meses foi menor quando comparada as demais análises. Isso ocorreu devido a uma maior porcentagem de óbitos nessa porção da amostra.

Algumas explicações tem sido propostas para justificar o motivo pelo qual complicações que ocorrem durante a hospitalização, como pneumonia, afetam o prognóstico desses pacientes a longo prazo: 1) ocorre agravo do dano neuronal inicial, reduzindo o potencial de recuperação do paciente; 2) atraso da reabilitação; 3) diagnóstico ou descompensação de comorbidades associadas ao AVCi; 4) aumento do risco de recorrência após a alta hospitalar. (LANGHORNE et al., 2000; BAE et al., 2005; KUMAR; SELIM; CAPLAN, 2010; MEDIC et al., 2013).

No presente estudo a etiologia de aterosclerose de grandes artérias esteve associada à dependência na alta hospitalar e em 3 meses. No entanto, a etiologia aterosclerose de grandes artérias não esteve associada à dependência tardia, uma possível hipótese é a interferência do tratamento realizado para tal condição.

O motivo pelo qual crises convulsivas após alta estão relacionadas com dependência após 3 meses permanece hipotético. Um trabalho recente associou crises convulsivas após alta com desfecho desfavorável a longo prazo, considerando tanto dependência como mortalidade. (GENSICKE et al., 2013). Bogousslavsky et al. (1992) observaram que em torno de 20% dos pacientes após AVC com crises convulsivas tardias, geralmente com maior duração e crises parciais longas com generalização secundária, apresentam piora da sequela neurológica, fato que contribui para a dependência desses pacientes. Além disso, a ocorrência de crises

convulsivas após alta remete à presença de infartos corticais, os quais apresentam pior prognóstico quando comparados com infartos de profundidade, que geralmente estão associados à oclusão de pequenas artérias. A profilaxia com drogas anticonvulsivantes não está indicada em pacientes após AVCi, mas a identificação de pacientes de alto risco para o desenvolvimento de desordens epiléticas deve ser objeto de futuras pesquisas com intuito de minimizar seus danos. (BUSTAMANTE et al., 2016).

### 5.3 ANÁLISE DE SOBREVIDA E DE SEUS PREDITORES

A taxa estimada de sobrevida em 5 anos dos pacientes com primeiro AVCi em território de ACM submetidos à TTEV foi de 58,2% em nosso estudo. Infecção foi a principal causa de óbito, totalizando quase metade das causas de óbito neste estudo. Os preditores para mortalidade foram ICC, FA e transformação hemorrágica sintomática.

Em estudos prévios, a taxa de mortalidade cumulativa estimada após AVCi em 30-dias, 1-ano, 3-anos e 5-anos variou de 7,4 a 28% (HANKEY et al., 2000; ERIKSSON; OLSSON, 2001; APPELROS; NYDEVİK; VIITANEN, 2003; BRAVATA et al., 2003; COLLINS et al., 2003; DE JONG et al., 2003; HARDIE et al., 2003; VERNINO et al., 2003; STEAD et al., 2011; MEDIC et al., 2013), 10,6 a 41% (HANKEY et al., 2000; ERIKSSON; OLSSON, 2001; APPELROS; NYDEVİK; VIITANEN, 2003; BRAVATA et al., 2003; COLLINS et al., 2003; DE JONG et al., 2003; HARDIE et al., 2003; VERNINO et al., 2003; STEAD et al., 2011; GENSICKE et al., 2013; CABRAL et al., 2015), 33 a 49,5% (HANKEY et al., 2000; BRAVATA et al., 2003; HARDIE et al., 2003; GENSICKE et al., 2013; CABRAL et al., 2015) e 36 a 60% (HANKEY et al., 2000; ERIKSSON; OLSSON, 2001; BRAVATA et al., 2003; HARDIE et al., 2003; VERNINO et al., 2003; REGGIANI; SOCIETÀ INTER-REGIONALE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA PER LE CEREBROVASCULOPATIE GROUP, 2009), respectivamente. O presente estudo mostra resultados similares, porém próximos à margem superior desses intervalos. Isso pode sugerir que AVCi em território de ACM possui uma alta mortalidade tardia, mesmo em pacientes tratados com TTEV. Outro fator a ser considerado é que os pacientes em estudo apresentaram maiores pontuações na NIHSS de admissão e uma menor frequência

de AVCi por oclusão de pequenas artérias, denotando maior gravidade. Além disso, as desigualdades socioeconômicas presentes no Brasil podem influenciar o prognóstico dos pacientes após AVCi, principalmente com relação ao manejo dos fatores de risco para AVC, à disponibilidade de acesso a serviços de reabilitação e às taxas de mortalidade, (MASSARO, 2006) principalmente quando o óbito está associado à infecção. Segundo Fernandes et al. (2015), as taxas de mortalidade em São Paulo após AVC estão diminuindo, porém de forma mais rápida nas áreas de maior poder aquisitivo. Acredita-se que pessoas que vivem em áreas com menor índice de desenvolvimento humano apresentem risco de morte após AVC até três vezes maior quando comparadas àquelas que vivem em região com maior índice. (LOTUFO; BENSON, 2009; KAUP et al., 2015). Neste estudo, a amostra foi constituída por pacientes atendidos em um hospital público terciário no qual essas disparidades podem estar presentes, porém não foram avaliados dados específicos referentes à condição socioeconômica dos pacientes, por isso, pode-se apenas utilizar essa justificativa da desigualdade social como uma hipótese para as maiores taxas de mortalidade e infecção.

A terapia de reperfusão é capaz de melhorar o prognóstico tardio (CHANG et al., 2010; SCHMITZ et al., 2014; CHWOJNICKI et al., 2016), porém dois estudos demonstraram altas taxas de mortalidade após TTEV em 5 anos, semelhante ao que observamos no presente estudo. (MACHADO et al., 2015; AOKI; KIMURA; SAKAMOTO, 2016). Para tempos de seguimentos menores, os resultados também foram similares. (GENSICKE et al., 2013).

Diferentes fatores de risco relacionados à mortalidade após AVC são descritos, dependendo do tempo de seguimento dos pacientes, do tipo de AVC e subtipos de AVCi, além do tratamento realizado. (HANKEY et al., 2002; BAE et al., 2005; SAPOSNIK et al., 2008; WAHLGREN et al., 2008; OLSEN, 2009; KOTON et al., 2010; ANDERSEN KK; ANDERSEN ZJ; OLSEN, 2011; STEAD et al., 2011; KAMOUCI et al., 2011; MEDIC et al., 2013; HJALMARSSON et al., 2014; MATHISEN et al., 2015). Para Gensicke et al. (2013) e Machado et. al (2015), em pacientes com AVCi submetidos à TTEV, idade e ERm em 3 meses após o *ictus* são fatores de risco independentes para mortalidade tardia. Além disso, pontuações maiores na NIHSS da admissão e após 24 horas da TTEV e ocorrência de crises convulsivas estão também associadas com prognóstico tardio desfavorável.

(GENSICKE et al., 2013). Em contraste com esses estudos, idade, NIHSS na admissão e crises convulsivas não foram fatores preditores independentes para menor tempo de sobrevida no presente estudo. Não foi considerado neste estudo dependência em 3 meses como possível preditor para sobrevida e houve um menor número de casos de crise convulsiva e uma menor média de idade dos pacientes, podendo explicar algumas das diferenças encontradas.

Pontuações elevadas na NIHSS da admissão refletem uma menor taxa de sobrevida na fase aguda em pacientes com AVCi (CHANG et al., 2010), porém não afetam a mortalidade tardia. (MACHADO et al., 2015; CHWOJNICKI et al., 2016). Um dado que poderia refletir a sobrevida tardia desses pacientes, segundo alguns estudos, seria a NIHSS da alta hospitalar. (GENSICKE et al., 2013). Porém, este dado não foi avaliado neste estudo.

Um estudo recente também demonstrou que insuficiência cardíaca congestiva esteve associada com pior prognóstico após TTEV, com altas taxas de mortalidade em 90 dias. (ABDUL-RAHIM et al., 2015). Além disso, outros estudos também confirmam que a presença de fibrilação atrial está associada a alto risco de mortalidade, tanto precoce como tardia após AVCi, possivelmente associada com grandes áreas de hipoperfusão e menores taxas de recanalização, uma situação comum em pacientes com fibrilação atrial e AVCi em território de ACM. (KAARISALO et al., 1997; SAPOSNIK; REEVES; JOHNSTON; BATH; OVBIAGELE; VISTA COLLABORATION, 2013). Foi possível perceber neste estudo que a presença de fibrilação atrial prevalece em relação à etiologia embolismo cardio-aórtico como determinante de menor tempo de sobrevida, impactando de forma significativa na sobrevida dos pacientes com AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV.

Segundo outros estudos, pacientes com AVCi em território de ACM apresentam maior risco de transformação hemorrágica sintomática e, conseqüentemente, semelhante ao nosso estudo, maiores taxas de mortalidade. (STRBIAN et al., 2011). Além disso, outros estudos mostram uma maior frequência de transformação hemorrágica sintomática em pacientes com AVCi de etiologia embolismo cardio-aórtico quando comparada a outras etiologias. (PACIARONI et al., 2008; TERRUSO et al., 2009; WANG et al., 2015).

Com isso, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e transformação hemorrágica sintomática devem ser identificadas precocemente e tratadas agressivamente com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes após AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV. Interessantemente, essas condições estão associadas direta ou indiretamente com AVCi de etiologia embolismo cardio-aórtico. (WANG et al., 2015).

Em contraste com estudos prévios em que o óbito após o AVCi ocorreu devido a intercorrências do próprio AVC e um ano após o *ictus* por etiologias cardiovasculares (HARTMANN et al., 2001; ADAMS et al., 2003; HARDIE et al., 2003; ANDERSEN KK; ANDERSEN ZJ; OLSEN, 2011), no presente estudo, durante todo o período de seguimento, a principal causa de óbito foi infecção, em particular pneumonia. De acordo com Leitão et al. (2016), o principal motivo para readmissão hospitalar no primeiro ano após AVCi também foi infecção, possivelmente associada à pneumonia por broncoaspiração devido à disfagia, a infecções de trato urinário por retenção urinária e necessidade de sondagens vesicais, e a uma deterioração do *status* imunológico desses pacientes. (BJERKREIM et al., 2015). Uma possível explicação para a maior frequência de infecções neste estudo é que a terapia de reabilitação, principalmente fonoaudiológica, ofertada no ambiente hospitalar e especialmente após a alta, não seja adequada. Existe uma demanda reprimida para os serviços de reabilitação no Serviço Único de Saúde do Brasil, sendo que a ausência desse tipo de acompanhamento impacta diretamente em maiores taxas de infecção nos pacientes após AVCi. No entanto, não foram avaliados dados a respeito da reabilitação realizada pelos pacientes que compõe a amostra deste estudo. Recomenda-se que seja feita uma melhoria nos serviços de reabilitação disponíveis com foco na melhora da deglutição e da incontinência urinária, além da mobilização precoce. Dessa maneira, possivelmente infecções seriam prevenidas e potenciais causas de óbito reduzidas. (ZHANG; HE; CHEN, 2014).

#### 5.4 LIMITAÇÕES E PONTOS POSITIVOS DO ESTUDO

Algumas limitações referentes ao presente estudo devem ser consideradas. Apesar de ser um estudo tipo coorte, os dados foram obtidos prospectivamente com base na análise de banco de dados do serviço, revisão de prontuários de

internamento e de atendimentos ambulatoriais, além de contato telefônico quando necessário. Fato este que limitou a qualidade da análise de algumas variáveis como depressão e demência, as quais foram estimadas pelo relato de sinais e/ou sintomas ou de tratamentos para essas condições e não por uma avaliação específica para essas doenças. Foi realizado em um único centro. O acesso aos serviços de saúde no Brasil é fortemente influenciado pela condição social das pessoas e pelo local onde residem. (FURUKAWA; MATHIAS; MARCON, 2011). Apesar de o estado do Paraná apresentar, em geral, melhores indicadores de saúde e socioeconômicos que a média do Brasil, a acessibilidade a tratamentos como TTEV é restrita. Em Curitiba, a realização da TTEV no Serviço Único de Saúde está disponível apenas no CHC-UFPR, o que dificulta a realização de estudos que englobem diferentes centros. O pequeno número de desfechos de mortalidade intra-hospitalar limitou a análise estatística desse desfecho. Não foram avaliados indicadores sociais e econômicos nem a presença e o efeito das terapias de reabilitação com relação aos desfechos estudados. Além disso, uma possível limitação é que para a avaliação do desfecho de sobrevida foram avaliadas apenas variáveis obtidas antes da alta hospitalar, pois o objetivo era de que toda amostra, incluindo os pacientes que evoluíram para óbito durante o internamento hospitalar, fosse submetida a esta análise e, portanto, as variáveis avaliadas teriam que ser as mesmas para todos os pacientes. Os dados apresentados a partir da análise das declarações de óbito poderiam ser uma limitação, porém podem ser considerados confiáveis. (FAJARDO; AERTS; BASSANESI, 2009; DUCCI et al., 2011; FURUKAWA; MATHIAS; MARCON, 2011; FERNANDES et al., 2015). O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) permite a comparação do perfil epidemiológico da mortalidade entre municípios e estados. As equipes do SIM têm como funções codificação e seleção da causa básica de óbito e pesquisa de dados complementares com o intuito de esclarecer dúvidas de preenchimento ou quando há ausência de dados. A complementação desses dados é feita por meio de laudos do Departamento Médico Legal, contatos telefônicos com os médicos assistentes, revisão de prontuários hospitalares e utilização de outros sistemas de informação. Com os investimentos na capacitação dirigida às equipes responsáveis pelo SIM, realizados pelo Ministério da Saúde, e durante a formação médica, houve uma melhora importante da



fidedignidade dos dados apresentados pelo SIM. (FAJARDO; AERTS; BASSANESI, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Por outro lado, a importância deste estudo deve-se a sua originalidade e a sua relevância em diferenciar fatores preditores de mortalidade e de dependência; na avaliação isolada de dependência a curto e longo prazo; e na avaliação de sobrevida de pacientes trombolisados com apenas o território de ACM acometido, uma vez que a maioria dos estudos não separa o tipo de AVC, o território acometido e o tratamento realizado nas avaliações. Foi possível estabelecer os fatores de risco para cada desfecho e analisar pontos de corte na escala da NIHSS, que em conjunto com os demais parâmetros, podem auxiliar na avaliação e conduta desses pacientes, incluindo a indicação dos recentes avanços terapêuticos, como a trombectomia mecânica.

## 6 CONCLUSÕES

1. Os preditores de mortalidade intra-hospitalar e de dependência na alta hospitalar em pacientes com primeiro AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV são diferentes. Idade combinada com NIHSS na admissão (especialmente acima de 17), com tempo sintoma-agulha e com transformação hemorrágica sintomática são fatores de risco para mortalidade intra-hospitalar. Enquanto NIHSS na admissão (especialmente acima de 11) e AVCi por aterosclerose de grandes artérias são preditores para dependência na alta hospitalar.
2. A NIHSS na admissão e pneumonia durante o internamento hospitalar são preditores para dependência seja em 3 meses ou após 3 meses; AVCi por etiologia de aterosclerose de grandes artérias está associado à dependência precoce; enquanto crises convulsivas após alta à dependência tardia em pacientes com primeiro AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV.
3. Insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial e transformação hemorrágica sintomática são fatores preditores independentes para sobrevida em pacientes com primeiro AVCi, em território de ACM, submetidos à TTEV.

## REFERÊNCIAS

ABDUL-RAHIM, A.H. et al. Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: analysis from VISTA. **Eur J Neurol**, v. 22, n. 1, p. 163-169, 2015.

ADAMS JR., H.P. et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). **Neurology**, v.53, n. 1, p. 126-131, 1999.

ADAMS JR., H.P. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. **Circulation**, v.115, n. 20, p. 478-534, 2007. Errata em: **Circulation**, v. 116, n. 18, p. 515, 2007.

ADAMS, R.J. et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 34, n. 9, p. 2310-2322, 2003.

ALBANESE, M.A. et al. Ensuring reliability of outcome measures on multicenter clinical trials of treatments for acute ischemic stroke: the program developed for the trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) **Stroke**, v. 25, n. 9, p. 1746-1751, 1994.

AL-KHALED, M.; MATTHIS, C.; EGGERS, J. Predictors of In-hospital Mortality and the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Thrombolytic Therapy with Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 23, n. 1, p. 7-11, 2014.

AMARENCO, P. et al. Classification of Stroke Subtypes. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, p. 493-501, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF EMERGENCY PHYSICIANS; AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Clinical Policy: Use of intravenous tPA for the management of acute ischemic stroke in the emergency department. **Ann Emerg Med**, v. 61, n. 2, p. 225-243, 2013.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of Diabetes. **Diabetes Care**, v. 38, p. 8-16, 2015.

AMITRANO, D. et al. Simple prediction model for unfavorable outcome in ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 74, n. 12, p. 986-989, 2016.

ANDERSEN, K.K.; ANDERSEN, Z.J.; OLSEN, T.S. Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. **Stroke**, v. 42, n. 10, p. 2806-2812, 2011.

ANTONENKO, K.; CASO, V. No space left for intravenous thrombolysis in acute stroke: PROS. *Emerg Med*, v. 11, n. 5, p. 623-626, 2016.

AOKI, J.; KIMURA, K.; SAKAMOTO, Y. Early administration of tissue-plasminogen activator improves the long-term clinical outcome at 5 years after onset. **Neurol Sci**, v. 362, p. 33-39, 2016.

APPELROS, P.; NYDEVIK, I.; VIITANEN, M. Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. **Stroke**, v. 34, n. 1, p. 122-126, 2003.

AVEZUM, A. et al. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. **Glob Heart**, v. 10, n. 4, p. 323-331, 2015.

AY, H. et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. **Ann Neurol**, v. 58, n. 5, p. 688-697, 2005.

BAE, H.J. et al. In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. **Stroke**, v. 36, n. 11, p. 2441-2445, 2005.

BAEHR, M.; FROTSCHER, M. Suprimento Sanguíneo e Transtornos Vasculares do Sistema Nervoso Central. In: BAEHR, M.; FROTSCHER, M. **Duus, diagnóstico topográfico em neurologia: anatomia, fisiologia, sinais, sintomas**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 407-482.

BAGGIO, A.O. et al. Validation of a Structured Interview for Telephone Assessment of the Modified Rankin Scale in Brazilian Stroke Patients. **Cerebrovascular Dis**, v. 38, n. 4, p. 297-301, 2014.

BALAMI, J.S. et al. Neurological complications of acute ischaemic stroke. **Lancet Neurol**, v. 10, n. 4, p. 357-371, 2011.

BATEMAN, B.T. et al. Factors Associated With In-Hospital Mortality After Administration of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample 1999 to 2002. **Stroke**, v. 37, n. 2, p. 440-446, 2006.

BEZERRA, M.L.E.; FUKUJIMA M.M.; FERRAZ, M.E.M.R. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. In: BERTOLUCCI, P.H.F. et al. **Guia de Neurologia**. Barueri: Manole, 2011. p. 253-274.

BILLER, J.; LOVE, B.B. Ischemic Cerebrovascular Disease. In: BRADLEY, W.G. et al. **Neurology in Clinical Practice**. Philadelphia: Elsevier, 2004. p. 1197-1249.

BJERKREIM, A.T. et al. Causes and Predictors for Hospital Readmission after Ischemic Stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis*, v. 24, n. 9, p. 2095-2101, 2015.

BLADIN, C. et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. **Arch Neurol**, v. 57, b. 11, p. 1617-1628, 2000.

BLUMENFELD, H. Cerebral Hemispheres and Vascular Supply. In: \_\_\_\_\_. **Neuroanatomy through Clinical Cases**. Sunderland: Sinauer Associates INC, 2002. p. 369-376.

BOGOUSSLAVSKY, J. et al. Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. **Arch Neurol**, v. 49, n. 4, p. 385-388, 1992.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA. **Manual de Rotinas para Atenção ao AVC**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.

BRAVATA, D.M. et al. Long-term mortality in cerebrovascular disease. **Stroke**, v. 34, n. 3, p. 699-704, 2003.

BRAVATA, D.M. et al. Readmission and death after hospitalization for acute ischemic stroke: 5-year follow-up in the medicare population. **Stroke**, v. 38, n. 6, p. 1899-1904, 2007.

BROTT, T. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. **Stroke**, v. 20, n. 7, p. 864-870, 1989.

BRUENING, T.; AL-KHALED, M. Stroke-Associated Pneumonia in Thrombolized Patients: Incidence and Outcome. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 24, n. 8, p.1724-1729, 2015.

BRUST, J.C.M. Infartos cerebrais. In: ROWLAND, L.P; PEDLEY, T.A. **Merritt's Neurology, Twelfth Edition**. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2010. p.271-278.

BURNEO, J.G; FANG, J; SAPOSNIK G. Investigators of the registry of Canadian Network impact of seizures on morbidity and mortality after stroke: a Canadian multi-centre cohort study. **Eur J Neurol**, v. 17, n. 1, p. 52-58, 2010.

BUSTAMANTE, A. et al. Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. **Eur J Intern Med**, v. 29, p. 9-21, 2016.

CABRAL, N.L. et al. Epidemiology of cerebrovascular disease in Joinville, Brazil. An institutional study. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 55, p. 357-363, 1997.

CABRAL, N.L. et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. **BMC Neurol**, v.15, p. 1-7, 2015.

CARTER, A.M. et al. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 38, n. 6, p.1873-1880, 2007.

CHANG, K.C. et al. Three-year survival after first-ever ischemic stroke is predicted by initial stroke severity: A hospital-based study. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 112, n. 4, p. 296-301, 2010.

CHWOJNICKI, K. et al. Intravenous thrombolysis and three-year ischemic stroke mortality. **Acta Neurol Scand**, 2016.

CINCURA, C. et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, n. 2, p. 119-122, 2009.

COLLINS, T.C. et al. Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n.1, p.81-87, 2003.

COLOSIMO, E.A.; GIOLO, S.R. **Análise de Sobrevivência Aplicada**. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.

CÔTÉ, R. et al. The Canadian Neurological Scale: Validation and reliability assessment. **Neurology**, v. 39, n. 5, p. 638-643, 1989.

DE HAAN, R. et al. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. **Stroke**, v. 24, n. 8, p. 1178-1181, 1993.

DE JONG, G. et al. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. **J Clin Epidemiol**, v. 56, n. 3, p. 262-268, 2003.

DE MELLO, R.F. et al. Major depression as a predictor of poor long-term survival in a Brazilian Stroke Cohort (Study of Stroke and Morbidity in Adults) EMMA study. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 25, n. 3, p. 618-625, 2016.

DEWEY, H.M. et al. Interrater reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: rating by neurologists and nurses in a community-based stroke incidence study. **Cerebrovascular Dis**, v. 9, n. 6, p. 323-327, 1999.

DORŇÁK, T. et al. Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. **Int J Stroke**, v. 10, n. 8, p. 1224-1228, 2015.

DUCCI, R.D. et al. Analysis of 621 death certificates issued from 1998 to 2007 in Curitiba, Brazil, mentioning epilepsy, epileptic seizures and/or status epilepticus. **Seizure**, v. 20, n. 5, p. 406-408, 2011.

DUCCI, R.D. et al. Does the side of middle cerebral artery compromise matters in the mortality after thrombolysis in ischemic stroke? **Arq Neuropsiquiatr**, v. 73, n. 8, p. 644-647, 2015.

ELKIND, M.S.V.; SACCO, R.L. Patogênese, Classificação e Epidemiologia das Doenças Vasculares Cerebrais. In: ROWLAND, L.P; PEDLEY, T.A. **Merritt's Neurology, Twelfth Edition**. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2010. p.251-265.

EMBERSON, J. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. **Lancet**, v. 384, n. 9958, p. 1929-1935, 2014.

ERIKSSON, S.E.; OLSSON, J.E. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. **Cerebrovasc Dis**, v. 12, n. 3, p. 171-180, 2001.

FAJARDO, S.; AERTS, D.R.; BASSANESI, S.L. Accuracy of the Mortality Information System team in the specification of underlying cause of death in a State capital in southern Brazil. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 10, p. 2218-2228, 2009.

FAVATE, A.S.; YOUNGER, D.S. Epidemiology of Ischemic Stroke. **Neurol Clin**, v. 34, n. 4, p. 967-980, 2016.

FERNANDES, T.G. et al. Income inequalities and stroke mortality trends in Sao Paulo, Brazil, 1996-2011. **Int J Stroke**, v. 10, p. 34-37, 2015.

FURUKAWA, T.S.; MATHIAS, T.A.; MARCON, S.S. Stroke mortality by residence and place of death: Paraná State, Brazil, 2007. **Cad Saude Publica**, v. 27, n. 2, p. 327-334, 2011.

GENSICKE, H. et al. Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. **Neurology**, v. 80, n. 10, p. 919-925, 2013.

GERMAN STROKE STUDY COLLABORATION. Predicting outcome after acute ischemic stroke: an external validation of prognostic models. **Neurology**, v. 62, n. 4, p. 581-585, 2004.

GOLDSTEIN, L.; SAMSA, G. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. **Stroke**, v. 28, n. 2, p. 307-310, 1997.

HATANO S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ*, v. 54, n. 5, p. 541-543, 1976.

HACKE W. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. **N Engl J Med**, v. 359, n. 13, p. 1317-1329, 2008.

HANKEY, G.J. et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. **Stroke**, v. 31, n. 9, p. 2080-2086, 2000.

HANKEY, G.J. et al. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989-1990. **Stroke**, v. 33, n. 4, p. 1034-1040, 2002.

HANNAWI, Y. et al. Stroke-Associated Pneumonia: major advances and obstacles. **Cerebrovasc Dis**, v. 35, p. 430-443, 2013.

HARDIE, K. et al. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. **Stroke**, v. 34, n. 8, 1842-1846, 2003.

HARTMANN, A. et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. **Neurology**, p. 57, n. 11, p. 2000-2005, 2001.

HEDNA, V.S. et al. Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? **J Clin Neurol**, v. 9, n. 2, p. 97-102, 2013.

HJALMARSSON, C. et al. The role of prestroke glycemic control on severity and outcome of acute ischemic stroke. **Stroke Res Treat**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

HOSMER, D.W; LEMESHOW, S; MAY, S. **Applied Survival Analysis: Regression Modeling of time to event data**. 2. ed. Nova York: Wiley, 2008.

Indicadores e Dados Básicos - Brasil 2012 - IDB-2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2012/matriz.htm>>. Acesso em: 7 abril 2016.

JAUCH, E.C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870-947, 2013.

JIA, Q. et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. **Stroke**, v. 42, n. 10, p. 2758-2762, 2011.

KAMOUCI, M. et al. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. **Stroke**, v. 42, n. 10, p. 2788-2794, 2011.

KAARISALO, M.M. et al. Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 28, n. 2, p. 311-315, 1997.

KASNER, S.E. et al. Reliability and Validity of Estimating the NIH Stroke Scale Score from Medical Records. **Stroke**, v. 30, n. 8, p. 1534-1537, 1999.

KASNER, S.E. Clinical interpretation and use of stroke scales. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 7, p. 603-612, 2006.

KAUP, A.O. et al. Georeferencing deaths from stroke in São Paulo: an intra-city stroke belt? **Int J Stroke**, v. 10, n. 100, p. 69-74, 2015

KENT, D.M. et al. The stroke-thrombolytic predictive instrument: a predictive instrument for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 37, n. 12, p. 2957-2962, 2006.

KENT, D.M. et al. Development and validation of a simplified Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument. **Neurology**, v. 85, n. 11, p. 942-949, 2015.



KHATRI, P.; WECHSLER, L.R.; BRODERICK, J.P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. **Stroke**, v. 38, n. 2, p. 431-440, 2007.

KIM, J.T. et al. Impact of Glucose on Outcomes in Patients Treated With Mechanical Thrombectomy: A Post Hoc Analysis of the Solitaire Flow Restoration With the Intention for Thrombectomy Study. **Stroke**, v. 47, n. 1, p. 120-127, 2016.

KONIG, I.R. et al. Predicting long-term outcome after acute ischemic stroke: a simple index works in patients from controlled clinical trials. **Stroke**, v. 39, n. 6, p. 1821-1826, 2008.

KOTON, S. et al. Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). **Neuroepidemiology**, v. 34, n. 2, p. 90-96, 2010.

KUMAR, S.; SELIM, M.H.; CAPLAN, L.R. Medical complications after stroke. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 1, p. 105-118, 2010.

KUSTER, G.W. et al. Determinants of emergency medical services use in a Brazilian population with acute ischemic stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 22, n. 3, p. 244-249, 2013.

KUSTER, G.W. et al. Outcome determinants of stroke in a brazilian primary stroke center. **Stroke Res Treat**. v. 2014, p. 1-6, 2014.

LANGE, M.C. et al. Curitiba acute ischemic stroke protocol: a university hospital and EMS initiative in a large Brazilian city. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 69, n. 3, p. 441-445, 2011.

LANGHORNE, P. et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. **Stroke**, v. 31, n. 6, p. 1223-1229, 2000.

LANSBERG, M.G; ALBERS, G.W.; WIJMAN, C.A. Symptomatic intracranial hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors. **Cerebrovasc Dis**, v. 24, n. 1, p. 1-10, 2007.

LEES, K.R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1695-1703, 2010.

LEITÃO, A. et al. Predictors of hospital readmission 1 year after ischemic stroke. **Intern Emerg Med**, 2016.

LESSA, I.; BASTOS, C.A. Epidemiology of cerebrovascular accidents in the city of Salvador, Bahia, Brazil. **Bull Pan Am Health Organ**, v. 17, n. 3, p. 292-303, 1983.

LOU, M. et al. The HAT score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. **Neurology**, v. 71, n. 18, p. 1417-1423, 2008.

LOTUFO, P.A; BENSON, I.M. Stroke mortality in Brazil: one example of delayed epidemiological cardiovascular transition. **Int J Stroke**, v. 4, n. 1, p. 40-41, 2009.

LOZANO, R. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2095-2128, 2012. Errata em: **Lancet**, v. 381, n. 9867, p. 628, 2013.

MACHADO, C. et al. Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. **Stroke**, v. 46, n. 8, p. 2312-2314, 2015.

MALFERRARI, G. et al. The Eligible study: ultrasound assessment in acute ischemic stroke within 3 hours. **Cerebrovasc Dis**, v. 24, n. 5, p. 469-476, 2007.

MARMANE, M. et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. **Stroke**, v. 41, n. 8, p. 1579-1586, 2010.

MARTINS, S.C. et al. Thrombolytic therapy for acute stroke in the elderly: an emergent condition in developing countries. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 20, n. 5, p. 459-464, 2011.

MARTINS, S.C. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 11, p. 885-893, 2012.

MARTINS, S.C. et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: the Brazilian experience. **Int J Stroke**, suplemento A100, p. 106-111, 2013.

MASSARO, A. Stroke in Brazil: a South America perspective. **Int J Stroke**, v. 1, n. 2, p. 113-115, 2006.

MATHISEN, S.M. et al. Long-Term Mortality and Its Risk Factors in Stroke Survivors. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 25, n. 3, p. 635-641, 2016.

MEDIC, S. et al. Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. **J Clin Neurol**, v. 9, n. 1, p. 4-20, 2013.

MENON, B.K. et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. **Stroke**, v. 43, n. 9, p. 2293-2299, 2012.

MEYER, B.C. et al. Reliability of site-independent telemedicine when assessed by telemedicine-naïve stroke practitioners. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 17, n. 4, p. 181-186, 2008.

MINELLI, C.; FEN, L.F.; MINELLI, D.P. Stroke incidence, prognosis, 30-day, and 1-year case fatality rates in Matao, Brazil: a population-based prospective study. **Stroke**, v. 38, p. 2906-2911, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Manual de instruções para o preenchimento da Declaração de Óbito**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação Geral de Informação e Análise Epidemiológica. **Protocolos de codificação especiais em mortalidade**. Brasília, 2013. Disponível em: <[http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/Sistema\\_Informacao/Sim/Webconferencias/2014/AF\\_protocolos%20mortalidade\\_29nov13\\_montado\\_final4.pdf](http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/Sistema_Informacao/Sim/Webconferencias/2014/AF_protocolos%20mortalidade_29nov13_montado_final4.pdf)>. Acesso: 12 nov. 2016.

MOLINA, C.A. et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improve outcome in patients with proximal middle cerebral artery. **Stroke**, v. 33, n. 6, p. 1551-1556, 2002.

MOREIRA, M.C.V. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. In: DE PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. **Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Baueri: Manole, 2012. p. 1038.

MURRAY, C.J. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v. 380, p. 2197-2223, 2012.

NEDELTCHEV, K. et al. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. **Swiss Medical Weekly**, v. 140, n. 17-18, p. 254-259, 2010.

NOGUEIRA, R.G. et al. Predictors of good clinical outcomes, mortality, and successful revascularization in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombectomy: pooled analysis of the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) and Multi MERCI Trials. **Stroke**, v. 40, n. 12, p. 3777-3783, 2009.

NTAIOS, G. et al. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: the ASTRAL score. **Neurology**, v. 78, n. 24, p. 1916-1922, 2012.

OLIVEIRA-FILHO, J. et al. Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 70, n. 8, p. 621-629, 2012.

OLSEN, T.S. Stroke recurrence and prognosis after stroke. **Handb Clin Neurol**, v. 92, p. 407-421, 2009.

PACIARONI, M. et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: Rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: Results of a prospective multicenter study. **Stroke**, v. 39, n. 8, p. 2249-2256, 2008.

PANÍCIO, M.I. et al. The influence of patient's knowledge about stroke in Brazil: a cross sectional study. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 72, n. 12, p. 938-941, 2014.

PAPAVASILEIOU, V. et al. ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 44, n. 6, p. 1616-1620, 2013.

PETTY G.W. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. **Stroke**, v. 31, n. 5, p. 1062-1068, 2000.

PEXMAN, J.H. et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. **Am J Neuroradiol**, v. 22, n. 8, p. 1534-1542, 2001.

PINTO, G. et al. Program to diagnose probability of aspiration pneumonia in patients with ischemic stroke. **Int Arch Otorhinolaryngol**, v. 18, n. 3, p. 244-248, 2014.

POLLETO, S.R. et al. Early mobilization in ischemic stroke: a pilot randomized trial of safety and feasibility in a public hospital in Brazil. **Cerebrovasc Dis Extra**, v. 5, n. 1, p. 31-40, 2015.

PONTES-NETO, O.M. et al. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. **Stroke**, n. 39, v. 2, p. 292-296, 2008.

PY, M.; MASSARO A.R. Classificação do AVC Isquêmico. In: BRASIL NETO, J.P.; TAKAYANAGUI O.M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 190-193.

Rede Brasil AVC. Disponível em: < <http://www.redebrasilavc.org.br/>>. Acesso em: 5 novembro 2016.

REGGIANI, M.; SOCIETÀ INTER-REGIONALE PIEMONTE E VALLE D'AOSTA PER LE CEREBROVASCULOPATIE GROUP. Five-year survival after first-ever ischaemic stroke is worse in total anterior circulation infarcts: the SINPAC cohort. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, n. 1, p. 29-36, 2009.

VEDOLIN, L.; SILVA TORRES, P.P.T. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico. In: ROCHA, A.J.; VEDOLIN, L.; MENDONÇA, R.A. **Encéfalo**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. p. 515-528.

ROHDE, L.E.P.; MARCONDES-BRAGA, F.G.M. Algoritmo de diagnóstico e avaliação não invasiva e invasiva da insuficiência cardíaca. In: DE PAOLA, A.A.V.; BARBOSA, M.M.; GUIMARÃES, J.I. **Livro-texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Baueri, SP: Manole, 2012. p. 991.

ROPPER, A.H.; SAMUELS, M.A. Cerebrovascular Diseases. In: ROPPER, A.H.; SAMUELS, M.A. **Adams and Victor's Principles of Neurology, Ninth Edition**. United States of America: McGraw-Hill Professional, 2009. p.746-845.

RUNDEK T. et al. Predictors of resource use after acute hospitalization: the Northern Manhattan Stroke Study. **Neurology**, v. 55, n. 8, p. 1180-1187, 2000.

SAPOSNIK, G. et al. Lack of improvement in patients with acute stroke after treatment with thrombolytic therapy: predictors and association with outcome. **JAMA**, v. 292, n. 15, p. 1839-1844, 2004.

SAPOSNIK, G. et al. Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. **Stroke**, v. 39, n. 8, p. 2318-2324, 2008.

SAPOSNIK, G. et al. iScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. **Circulation**, v. 123, n. 7, p. 739-749, 2011.

SAPOSNIK, G. et al. The iScore predicts effectiveness of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. **Stroke**, v. 43, n. 5, p. 1315-1322, 2012.

SAPOSNIK, G.; GUZIK, A.K.; REEVES, M.; OVBIAGELE, B.; JOHNSTON, S.C. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. **Neurology**, v. 80, n. 1, p. 21-28, 2013.

SAPOSNIK, G.; REEVES, M.J.; JOHNSTON, S.C.; BATH, P.M.; OVBIAGELE, B.; VISTA COLLABORATION. Predicting clinical outcomes after thrombolysis using the iScore: results from the Virtual International Stroke Trials Archive. **Stroke**, v. 44, n. 10, p. 2755-2759, 2013.

SAPOSNIK, G.; GLADSTONE, D.; RAPTIS, R.; ZHOU, L.; HART, R.G.; INVESTIGATORS OF THE REGISTRY OF THE CANADIAN STROKE NETWORK (RCSN) AND THE STROKE OUTCOMES RESEARCH CANADA (SORCAN) WORKING GROUP. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. **Stroke**, v. 44, n. 1, p. 99-104, 2013.

SAQQUR M., et al. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler (TCD) predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 948-954, 2007.

SARTI, C. et al. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. **Stroke**, v. 34, n. 8, p. 1833-1840, 2003.

SAVER, J.L. et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. **JAMA**, v. 309, n. 23, p. 2480-2488, 2013.

SCHMITZ, M.L. et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. **Stroke**, v. 45, n. 10, p. 3070-3072, 2014.

SCHLEGEL, D. et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. **Stroke**, v. 34, n. 1, p. 134-137, 2003.

SIEGLER, J.E. et al. Identification of modifiable and nonmodifiable risk factors for neurologic deterioration after acute ischemic stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 22, n. 7, p. 207-213, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES (SBDCV). Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. **Arq. Neuro-Psiquiatr**, v. 60, p. 675-680, 2002.

SOLBERG, O.G. et al. Derivation and validation of a simple risk score for predicting 1-year mortality in stroke. **J Neurol**, v. 254, n. 10, p. 1376-1383, 2007.

STEAD, L.G. et al. Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. **Stroke Res Treat**, v. 2011, p. 1-5, 2011.

STRBIAN, D. et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. **Neurology**, v. 77, n. 4, p. 341-348, 2011

STRBIAN, D. et al. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score. **Neurology**, v. 78, n. 6, p. 427-432, 2012.

STRBIAN, D. et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score. **Ann. Neurol**, v. 71, n. 5, p. 634-641, 2012.

STRBIAN, D. et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: comparison of prediction scores. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 752-758, 2014.

TANSINI, G. et al. Exclusive bed for thrombolysis. A simple measure that allows 85% of ischemic stroke patients to be treated in the first hour. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 74, n. 5, p. 373-375, 2016.

TERRUSO, V. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. **Neuroepidemiology**, v. 33, n. 3, p. 261-265, 2009.

THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE RT-PA STROKE STUDY GROUP. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1581-1587, 1995.

TONG, X. et al. Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008-2012. **Int J Stroke**, v. 9, n. 6, p. 728-734, 2014.

TRUELSEN, T. et al. Trends in stroke and coronary heart disease in the WHO MONICA Project. **Stroke**, v. 34, n. 6, p. 1346-1352, 2003.

TZIOMALOS, K. et al. Prophylactic antibiotic treatment in severe acute ischemic stroke: the Antimicrobial chemoprophylaxis for Ischemic Stroke In Macedonla-Thrace Study (ARISTEIDIS). **Intern Emerg Med**, v. 11, n. 7, p. 953-958.

VERNINO, S. et al. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. **Stroke**, v. 34, n. 8, p. 1828-1832, 2003.

WAHLGREN, N. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. **Lancet**, v. 369, n. 9558, p. 275-282, 2007.

WAHLGREN, N. et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). **Stroke**, v. 39, n. 12, p. 3316-3322, 2008.

WANG, X. et al. Unfavorable Outcome of Thrombolysis in Chinese Patients with Cardioembolic Stroke: a Prospective Cohort Study. **CNS Neurosci Ther**, v. 21, n. 8, p.657-661, 2015.

WEIMAR, C. et al. Age and national institutes of health stroke scale score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. **Stroke**, v. 35, n. 1, p. 158-162, 2004.

WEIMAR, C. et al. Systemic risk score evaluation in ischemic stroke patients (SCALA): a prospective cross sectional study in 85 German stroke units. **J Neurol**, v. 254, n. 11, p. 1562-1568, 2007.

WOLF, M.E. et al. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. **J. Neurol**, v. 259, n. 7, p. 1284-1289, 2012.

WRIGHT, C.B.; BRUST, J.C.M. Ataque Isquêmico Transitório. In: ROWLAND, L.P; PEDLEY, T.A. **Merritt's Neurology, Twelfth Edition**. Philadelphia: Guanabara Koogan, 2010. p.269-270.

ZHANG, S.; HE, W.B.; CHEN, N.H. Causes of death among persons who survive an acute ischemic stroke. **Curr Neurol Neurosci Rep**, v. 14, n. 8, p. 467, 2014.

## APÊNDICE 1 - ESCORES DE AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO NEUROLÓGICO APÓS AVCi

(continua)

ESCORE	VARIÁVEIS	CONCLUSÃO
i-Score <sup>1,2</sup>	Idade, sexo, gravidade do AVCi (escala da NIHSS ou escala Neurológica Canadense), subtipo de AVCi (lacunar, não lacunar, indeterminado), fibrilação atrial, doença arterial coronariana, câncer, insuficiência renal dialítica, tabagismo, nível de dependência pré-admissão, glicemia na admissão (ponto de corte: 135 mg/dL).	A partir da pontuação do i-Score é estabelecida uma probabilidade de mortalidade em 30 dias, mortalidade em 1 ano, além de dependência e risco de hemorragia intracraniana, tanto para pacientes submetidos à TTEV como para aqueles não submetidos. São considerados pacientes de baixo risco aqueles com pontuação < 139 pontos, de médio risco com 140-179 pontos e de alto risco com > 180 pontos.
TPI <sup>3</sup>	Modelo para avaliação de desfecho com escala de Rankin modificada 0-2: idade, sexo, diabetes, NIHSS na admissão, pressão arterial sistólica na admissão, tempo sintoma-porta.  Modelo para avaliação de desfecho com escala de Rankin modificada 5-6: idade, NIHSS na admissão, glicemia na admissão, incluindo ou não a avaliação da CT pelo ASPECTS.	A partir do modelo de regressão logística multivariada adotado determina-se o benefício da realização da TTEV.
DRAGON <sup>4</sup>	ACM hiperdensa na TC da admissão (1 ponto), sinais precoces de infarto na TC da admissão (1 ponto), escala de Rankin modificada prévia (>1: 1 ponto), idade (>80 anos: 2 pontos, 65-79 anos: 1 ponto), glicemia na admissão (>144 mg/dL: 1 ponto), tempo sintoma-agulha (>90 minutos: 1 ponto), NIHSS (>15: 3 pontos, 10-15: 2 pontos, 5-9: 1 ponto).	Probabilidade de escala de Rankin modificada 0-2 em pacientes após TTEV com pontuação no Dragon Score de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 ponto: 96%.</li> <li>• 2 pontos: 88%</li> <li>• 3 pontos: 74%</li> <li>• 8-10 pontos: 0%</li> </ul> Probabilidade de escala de Rankin modificada 5-6 em pacientes após TTEV com pontuação no Dragon Score de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1 ponto: 0%</li> <li>• 2 pontos: 2%</li> <li>• 3 pontos: 5%</li> <li>• 8 pontos: 70%</li> <li>• 9-10 pontos: 100%</li> </ul>
ASTRAL <sup>5</sup>	Idade (para cada 5 anos: 1 ponto), NIHSS (valor total), tempo sintoma-porta (>3 horas: 1 ponto), déficit nos campos visuais (2 pontos), glicemia (>132 mg/dL ou <67 mg/dL: 1 ponto), alteração do nível de consciência (3 pontos).	Escore igual a 31 indica uma probabilidade de 50% de prognóstico ruim após AVCi.



(conclusão)

ESCORE	VARIÁVEIS	CONCLUSÃO
HAT score <sup>6</sup>	NIHSS (15-20: 1 ponto, >20: 2 pontos), hipodensidade no território da ACM na CT da admissão (ausente: 0 pontos, <1/3: 1 ponto, ≥1/3: 2 pontos), glicemia na admissão ou diabetes (>200 mg/dL ou diabetes prévio: 1 ponto).	<p>Risco de hemorragia intracraniana sintomática após TTEV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 pontos: 2%.</li> <li>• 1 ponto: 5%.</li> <li>• 3 pontos: 15%.</li> <li>• &gt;3 pontos: 44%.</li> </ul> <p>Quanto maior a pontuação, maior o risco de hemorragia (sintomática ou não e fatal) e de pior evolução (escala de Rankin modificada em 3 meses de 5 e 6) após TTEV.</p>
SPAN-100 <sup>7</sup>	Idade, NIHSS na admissão.	Quando a idade somada à pontuação da NIHSS da admissão é maior do que 100, há maior risco de transformação hemorrágica tanto em pacientes submetidos à TTEV como naqueles que não foram submetidos e não há benefício significativo da TTEV.

FONTE: Adaptada de (1) SAPOSNIK et al. (2011); (2) SAPOSNIK et al. (2012); (3) KENT et al. (2006); (4) STRBIAN et al. (2012); (5) NTAIOS et al. (2012); (6) LOU et al (2008); (7) SAPOSNIK et al. (2013).  
 NOTA: AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico; TTEV = terapia trombolítica endovenosa; ACM = artéria cerebral média; TC = tomografia computadorizada.

## APÊNDICE 2 - FICHA DE COLETA DE DADOS

<b>FICHA DE COLETA DE DADOS DO PROJETO:</b> <b>Prognóstico de pacientes com AVC isquêmico de</b> <b>artéria cerebral média submetidos à terapia de</b> <b>trombólise endovenosa</b>		Local: ( ) Focal ( ) Difusa ( ) Hipertrofia ventricular esquerda ( ) Presença de trombo em câmaras esquerdas ( ) Presença de aneurisma de septo ( ) Presença de aneurisma apical ( ) Valvopatia Qual? ..... FE: ..... % AE: .....
Iniciais do nome do paciente: ..... RG: .....	DCV (Dia ...../...../.....), estenose: ACI: ( ) D.....% ( ) E.....% ACC: ( ) D.....% ( ) E.....% AV: ( ) D.....% ( ) E.....%	
Sexo: ..... Idade: ..... Peso: ..... Altura: ..... IMC: ..... ERM prévia: ..... <b>Quadro Clínico:</b> ..... ..... .....	DTC (Dia ...../...../.....): ( ) normal ( ) Ausência de janela temporal ..... .....	
<b>Fatores de risco prévios:</b> ( ) HAS ( ) DM2 ( ) DAC ( ) Dislipidemia ( ) Tabagismo ( ) Etilismo ( ) AVCi prévio ( ) AIT prévio ( ) AVCh prévio ( ) ICC ( ) FA Outros: .....		
<b>Data:</b> ictus: ...../...../..... chegada: ...../...../..... trombólise: ...../...../..... <b>Horário:</b> ictus: ..... chegada: ..... trombólise: ..... Tempo: sintoma-porta: ..... min porta-agulha: ..... min sintoma-agulha: ..... min <b>Trombólise:</b> PA admissão: ..... mmHg Dextro: ..... mg/dL NIHSS imediatamente antes da trombólise: ..... <b>Necessidade de anti-HAS durante a trombólise:</b> ( ) não ( ) sim <b>Necessidade de terapia de resgate intra-arterial:</b> ( ) não ( ) sim <b>TAC crânio da admissão (Dia ...../...../.....):</b> ASPECTS: ..... ..... ..... <b>Imagem de controle (Dia ...../...../.....):</b> ..... ..... ..... <b>Laboratório (Dia ...../...../.....):</b> GJ: ..... Hb1c: ..... Cr: ..... ClCr: ..... ECG (Dia ...../...../.....): ( ) Normal ( ) FA ( ) Flutter Outros: ..... <b>Ecocardiograma (Dia ...../...../.....):</b> ( ) Normal ( ) Acinesia ( ) Hipocinesia		
<b>Subtipo de AVC (SSS-TOAST):</b> ( ) Aterosclerose de grandes artérias ( ) Oclusão de pequenas artérias ( ) Embolismo cardio-aórtico ( ) Outras causas, qual? ..... ( ) Indeterminado, ( ) investigação incompleta ( ) investigação negativa ou ( ) mais de 1 causa possível		
<b>Território do AVCi:</b> ..... <b>Complicações intra-hospitalares:</b> ( ) nenhuma ( ) transformação hemorrágica, ( ) H1 ( ) H2 ( ) HP1 ou ( ) HP2, ( ) assintomática ou ( ) sintomática ( ) crise convulsiva ( ) IAM ( ) pneumonia ( ) ITU ( ) AVCi maligno ( ) FAAR ( ) óbito, por quê? ..... ( ) outros: ..... <b>Data da alta:</b> ...../...../....., ..... dias de internamento <b>NIHSS alta:</b> ..... ERM: Na alta: ..... 30 dias: ..... 90 dias: ..... 180 dias: ..... último disponível: ..... Quando? ...../...../..... <b>Desfecho:</b> ( ) sem intercorrências ( ) intercorrências, quando: ...../...../..... ( ) novo AVEi ( ) AVCh ( ) IAM ( ) crise convulsiva após alta ( ) demência ( ) depressão ( ) outros: ..... ( ) óbito, motivo: ..... Quando? ...../...../..... Tempo de follow-up ambulatorial: ..... meses Tempo de follow-up sobrevida: ..... meses		

## ANEXO 1 - ESCALA DA NIHSS

Instrução	Definição da escala
<p><b>1a. Nível de Consciência</b> O investigador deve escolher uma resposta mesmo se uma avaliação completa é prejudicada por obstáculos como um tubo orotraqueal, barreiras de linguagem, trauma ou curativo orotraqueal. Um <b>3</b> é dado apenas se o paciente não faz nenhum movimento (outro além de postura reflexa) em resposta à estimulação dolorosa.</p>	<p><b>0</b> = Alerta; responde com entusiasmo.  <b>1</b> = Não alerta, mas ao ser acordado por mínima estimulação obedece, responde ou reage.  <b>2</b> = Não alerta, requer repetida estimulação ou estimulação dolorosa para realizar movimentos (não estereotipados).  <b>3</b> = Responde somente com reflexo motor ou reações autonômicas, ou totalmente irresponsivo, flácido e arreflexo.</p>
<p><b>1b. Perguntas de Nível de Consciência</b> O paciente é questionado sobre o mês e sua idade. A resposta deve ser correta - não há nota parcial por chegar perto. Pacientes com afasia ou esturpor que não compreendem as perguntas irão receber <b>2</b>. Pacientes incapacitados de falar devido a intubação orotraqueal, trauma orotraqueal, disartria grave de qualquer causa, barreiras de linguagem ou qualquer outro problema não secundário a afasia receberão um <b>1</b>. É importante que somente a resposta inicial seja considerada e que o examinador não "ajude" o paciente com dicas verbais ou não verbais.</p>	<p><b>0</b> = Responde ambas as questões corretamente.  <b>1</b> = Responde uma questão corretamente.  <b>2</b> = Não responde nenhuma questão corretamente.</p>
<p><b>1c. Comandos de Nível de Consciência</b> O paciente é solicitado a abrir e fechar os olhos e então abrir e fechar a mão não parética. Substitua por outro comando de um único passo se as mãos não podem ser utilizadas. É dado crédito se uma tentativa inequívoca é feita, mas não completada devido à fraqueza. Se o paciente não responde ao comando, a tarefa deve ser demonstrada a ele (pantomima) e o resultado registrado (i.e., segue um, nenhum ou ambos os comandos). Aos pacientes com trauma, amputação ou outro impedimento físico devem ser dados comandos únicos compatíveis. Somente a primeira tentativa é registrada.</p>	<p><b>0</b> = Realiza ambas as tarefas corretamente.  <b>1</b> = Realiza uma tarefa corretamente.  <b>2</b> = Não realiza nenhuma tarefa corretamente.</p>
<p><b>2. Melhor olhar conjugado</b> Somente os movimentos oculares horizontais são testados. Movimentos oculares voluntários ou reflexos (óculo-cefálico) recebem nota, mas a prova calórica não é usada. Se o paciente tem um desvio conjugado do olhar, que pode ser sobreposto por atividade voluntária ou reflexa, o score será <b>1</b>. Se o paciente tem uma paresia de nervo periférica isolada (NC III, IV ou VI), marque <b>1</b>. O olhar é testado em todos os pacientes afásicos. Os pacientes com trauma ocular, curativos, cegueira preexistente ou outro distúrbio de acuidade ou campo visual devem ser testados com movimentos reflexos e a escolha feita pelo investigador. Estabelecer contato visual e, então, mover-se perto do paciente de um lado para outro, pode esclarecer a presença de paralisia do olhar.</p>	<p><b>0</b> = Normal.  <b>1</b> = Paralisia parcial do olhar. Este score é dado quando o olhar é anormal em um ou ambos os olhos, mas não há desvio forçado ou paresia total do olhar.  <b>2</b> = Desvio forçado ou paralisia total do olhar que não podem ser vencidos pela manobra óculo-cefálica.</p>

continua

continuação

Instrução	Definição da escala
<b>3. Visual</b> OS campos visuais (quadrantes superiores e inferiores) são testados por confrontação, utilizando contagem de dedos ou ameaça visual, conforme apropriado. O paciente deve ser encorajado, mas se olha para o lado do movimento dos dedos, deve ser considerado como normal. Se houver cegueira unilateral ou enucleação, os campos visuais no olho restante são avaliados. Marque 1 somente se uma clara assimetria, incluindo quadrantanopsia, for encontrada. Se o paciente é cego por qualquer causa, marque 3. Estimulação dupla simultânea é realizada neste momento. Se houver uma extinção, o paciente recebe 1 e os resultados são usados para responder a questão 11.	0 = Sem perda visual. 1 = Hemianopsia parcial. 2 = Hemianopsia completa. 3 = Hemianopsia bilateral (cego, incluindo cegueira cortical).
<b>4. Paralisia Facial</b> Pergunte ou use pantomima para encorajar o paciente a mostrar os dentes ou sorrir e fechar os olhos. Considere a simetria de contração facial em resposta a estímulo doloroso em paciente pouco responsivo ou incapaz de compreender. Na presença de trauma /curativo facial, tubo orotraqueal, esparadrapo ou outra barreira física que obscureça a face, estes devem ser removidos, tanto quanto possível.	0 = Movimentos normais simétricos. 1 = Paralisia facial leve (apagamento de prega nasolabial, assimetria no sorriso). 2 = Paralisia facial central evidente (paralisia facial total ou quase total da região inferior da face). 3 = Paralisia facial completa (ausência de movimentos faciais das regiões superior e inferior da face).
<b>5. Motor para braços</b> O braço é colocado na posição apropriada: extensão dos braços (palmas para baixo) a 90° (se sentado) ou a 45° (se deitado). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 10 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pelo braço não-parético. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no ombro, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	0 = Sem queda; mantém o braço 90° (ou 45°) por 10 segundos completos. 1 = Queda; mantém o braço a 90° (ou 45°), porém este apresenta queda antes dos 10 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; o braço não atinge ou não mantém 90° (ou 45°), cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; braço despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____ <b>5a. Braço esquerdo      5b. Braço direito</b>
<b>6. Motor para pernas</b> A perna é colocada na posição apropriada: extensão a 30° (sempre na posição supina). É valorizada queda do braço se esta ocorre antes de 5 segundos. O paciente afásico é encorajado através de firmeza na voz e de pantomima, mas não com estimulação dolorosa. Cada membro é testado isoladamente, iniciando pela perna não-parética. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulação no quadril, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha.	0 = Sem queda; mantém a perna a 30° por 5 segundos completos. 1 = Queda; mantém a perna a 30°, porém esta apresenta queda antes dos 5 segundos completos; não toca a cama ou outro suporte. 2 = Algum esforço contra a gravidade; a perna não atinge ou não mantém 30°, cai na cama, mas tem alguma força contra a gravidade. 3 = Nenhum esforço contra a gravidade; perna despenca. 4 = Nenhum movimento. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____ <b>6a. Perna esquerda      6b. Perna direita</b>

continua

continuação

Instrução	Definição da escala
<p><b>7. Ataxia de membros</b> Este item é avaliado se existe evidência de uma lesão cerebelar unilateral. Teste com os olhos abertos. Em caso de defeito visual, assegure-se que o teste é feito no campo visual intacto. Os testes índex-nariz e calcanhar Joelho são realizados em ambos os lados e a ataxia é valorizada, somente, se for desproporcional à fraqueza. A ataxia é considerada ausente no paciente que não pode entender ou está hemiplégico. Somente em caso de amputação ou de fusão de articulações, o item deve ser considerado não-testável (NT), e uma explicação deve ser escrita para esta escolha. Em caso de cegueira, teste tocando o nariz, a partir de uma posição com os braços estendidos.</p>	<p>0 = Ausente. 1 = Presente em 1 membro. 2 = Presente em dois membros. NT = Amputação ou fusão articular, explique: _____</p>
<p><b>8. Sensibilidade</b> Avalie sensibilidade ou mímica facial ao beliscar ou retirada do estímulo doloroso em paciente torporoso ou afásico. Somente a perda de sensibilidade atribuída ao AVC é registrada como anormal e o examinador deve testar tantas áreas do corpo (braços [exceto mãos], pernas, tronco e face) quantas forem necessárias para checar acuradamente um perda hemisensitiva. Um escore de 2, "grave ou total" deve ser dado somente quando uma perda grave ou total da sensibilidade pode ser claramente demonstrada. Portanto, pacientes em estupor e afásicos irão receber provavelmente 1 ou 0. O paciente com AVC de tronco que tem perda de sensibilidade bilateral recebe 2. Se o paciente não responde e está quadriplégico, marque 2. Pacientes em coma (item 1a=3) recebem arbitrariamente 2 neste item.</p>	<p>0 = Normal; nenhuma perda. 1 = Perda sensitiva leve a moderada; a sensibilidade ao beliscar é menos aguda ou diminuída do lado afetado, ou há uma perda da dor superficial ao beliscar, mas o paciente está ciente de que está sendo tocado. 2 = Perda da sensibilidade grave ou total; o paciente não sente que está sendo tocado.</p>
<p><b>9. Melhor linguagem</b> Uma grande quantidade de informações acerca da compreensão pode obtida durante a aplicação dos itens precedentes do exame. O paciente é solicitado a descrever o que está acontecendo no quadro em anexo, a nomear os itens na lista de identificação anexa e a ler da lista de sentença anexa. A compreensão é julgada a partir destas respostas assim como das de todos os comandos no exame neurológico geral precedente. Se a perda visual interfere com os testes, peça ao paciente que identifique objetos colocados em sua mão, repita e produza falas. O paciente intubado deve ser incentivado a escrever. O paciente em coma (Item 1A=3) receberá automaticamente 3 neste item. O examinador deve escolher um escore para pacientes em estupor ou pouco cooperativos, mas a pontuação 3 deve ser reservada ao paciente que está mudo e que não segue nenhum comando simples.</p>	<p>0 = Sem afasia; normal. 1 = Afasia leve a moderada; alguma perda óbvia da fluência ou dificuldade de compreensão, sem limitação significativa das idéias expressão ou forma de expressão. A redução do discurso e/ou compreensão, entretanto, dificultam ou impossibilitam a conversação sobre o material fornecido. Por exemplo, na conversa sobre o material fornecido, o examinador pode identificar figuras ou item da lista de nomeação a partir da resposta do paciente. 2 = Afasia grave; toda a comunicação é feita através de expressões fragmentadas; grande necessidade de interferência, questionamento e adivinhação por parte do ouvinte. A quantidade de informação que pode ser trocada é limitada; o ouvinte carrega o fardo da comunicação. O examinador não consegue identificar itens do material fornecido a partir da resposta do paciente. 3 = Mudo, afasia global; nenhuma fala útil ou compreensão auditiva.</p>

continua



## conclusão

Instrução	Definição da escala
<b>10. Disartria</b> Se acredita que o paciente é normal, uma avaliação mais adequada é obtida, pedindo-se ao paciente que leia ou repita palavras da lista anexa. Se o paciente tem afasia grave, a clareza da articulação da fala espontânea pode ser graduada. Somente se o paciente estiver intubado ou tiver outras barreiras físicas a produção da fala, este item deverá ser considerado não testável (NT). Não diga ao paciente por que ele está sendo testado.	<b>0</b> = Normal. <b>1</b> = Disartria leve a moderada; paciente arrasta pelo menos algumas palavras, e na pior das hipóteses, pode ser entendido, com alguma dificuldade. <b>2</b> = Disartria grave; fala do paciente é tão empastada que chega a ser ininteligível, na ausência de disfasia ou com disfasia desproporcional, ou é mudo/anártrico. <b>NT</b> = Intubado ou outra barreira física; explique_____
<b>11. Extinção ou Desatenção (antiga negligência)</b> Informação suficiente para a identificação de negligência pode ter sido obtida durante os testes anteriores. Se o paciente tem perda visual grave, que impede o teste da estimulação visual dupla simultânea, e os estímulos cutâneos são normais, o escore é normal. Se o paciente tem afasia, mas parece atentar para ambos os lados, o escore é normal. A presença de negligência espacial visual ou anosagnosia pode também ser considerada como evidência de negligência. Como a anormalidade só é pontuada se presente, o item nunca é considerado não testável.	<b>0</b> = Nenhuma anormalidade. <b>1</b> = Desatenção visual, tátil, auditiva, espacial ou pessoal, ou extinção à estimulação simultânea em uma das modalidades sensoriais. <b>2</b> = Profunda hemi-desatenção ou hemi-desatenção para mais de uma modalidade; não reconhece a própria mão e se orienta somente para um lado do espaço.



Você sabe como fazer.

De volta pra casa.

Eu cheguei em casa do trabalho.

Próximo da mesa, na sala de jantar.

Eles ouviram o Pelé falar no rádio.



Mamãe

Tic-Tac

Paralelo

Obrigado

Estrada de ferro

Jogador de futebol

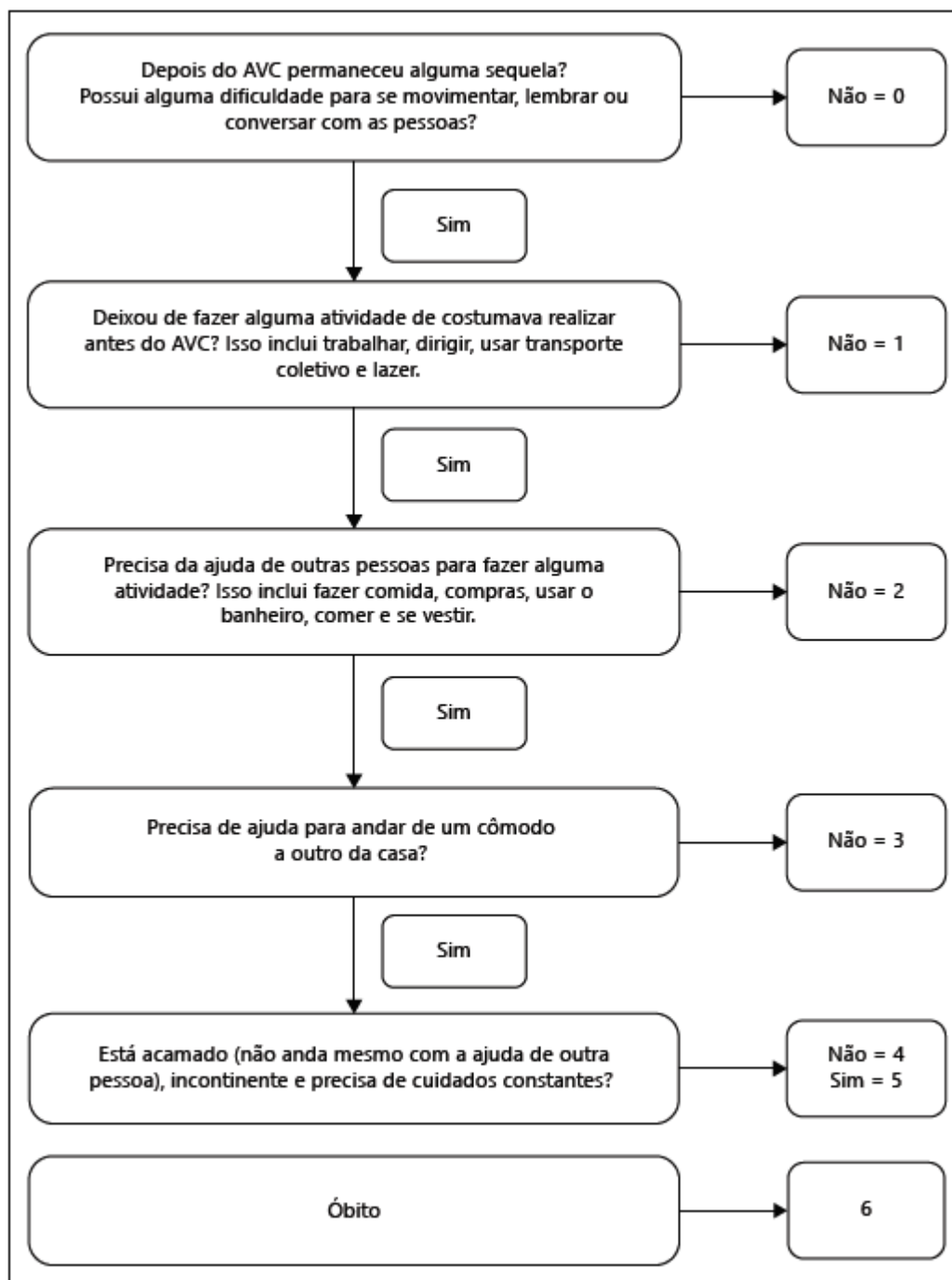
FONTE: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA (2013).

## ANEXO 2 - ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

GRAU	DESCRIÇÃO
0	Sem sintomas
1	Nenhuma incapacidade significativa, a despeito dos sintomas; capaz de conduzir todos os deveres e as atividades habituais.
2	Leve incapacidade; incapaz de realizar todas as atividades prévias, porém é independente para os cuidados pessoais.
3	Incapacidade moderada; requer alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador).
4	Incapacidade moderadamente severa; incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência.
5	Deficiência grave; confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem.
6	Óbito.

FONTE: BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA (2013).

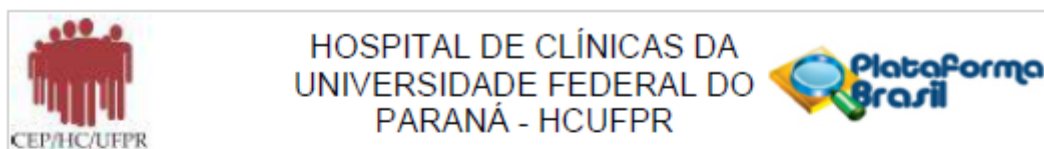
### ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO DA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA TRADUZIDO E CULTURALMENTE ADAPTADO PARA A LÍNGUA PORTUGUESA



FONTE: BAGGIO et al (2013).



## ANEXO 4 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO CHC-UFPR



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Aspectos clínicos e prognósticos dos pacientes com AVC internados no Hospital de Clínicas da UFPR

**Pesquisador:** MARCOS CHRISTIANO LANGE

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 19474013.0.0000.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 352.091

**Data da Relatoria:** 30/07/2013

#### Apresentação do Projeto:

Analisar os fatores prognósticos e as características clínicas dos paciente com acidente vascular cerebral internados no HC UFPR no período de janeiro de 2011 e dezembro de 2015, realizando um estudo observacional retrospectivo, com revisão do prontuário no momento da alta e coleta de dados padronizada. Estima-se incluir 500 pacientes com diagnóstico de AVC ocorrido no HC UFPR ou que foram internados nas primeiras 72 hs pós início do AVC e realizaram estudo de neuroimagem cerebral.

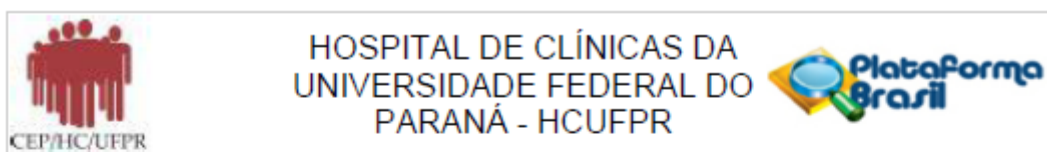
#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar aspectos clínicos e prognósticos dos pacientes com AVC internados no HC-UFPR para caracterizar os fatores de risco, a apresentação clínica, intercorrências e os fatores envolvidos no bom e mal prognóstico.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não haverá riscos ao paciente pelo caráter não intervencionista, sendo realizado apenas uma revisão prospectiva dos prontuários após a alta hospitalar. O benefícios serão um melhor conhecimentos da população com AVC atendida no HC UFPR.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181  
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
UF: PR Município: CURITIBA  
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 352.091

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

É pertinente, viável e útil.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Solicita dispensa do TCLE o que é apropriado nesta situação.

**Recomendações:**

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto e documentações apresentados de forma adequada.

Projeto aprovado.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Does the side of middle cerebral artery compromise matters in the mortality after thrombolysis in ischemic stroke? (DUCCL et al., 2015).

## ARTICLE

# Does the side of middle cerebral artery compromise matters in the mortality after thrombolysis in ischemic stroke?

O lado acometido da artéria cerebral média interfere na mortalidade do acidente vascular isquêmico pós trombólise?

Renata Dal-Prá Ducci<sup>1</sup>, Marcos Christiano Lange<sup>1</sup>, Carla Heloísa Moro<sup>2</sup>, Rodrigo Harger<sup>1</sup>, Alexandre Luiz Longo<sup>2</sup>, Norberto Luiz Cabral<sup>2</sup>, Francisco Manoel Branco Germiniani<sup>1</sup>, Edison Matos Nókav<sup>1</sup>, Viviane de Hiroki Flumignan Zétola<sup>1</sup>

## ABSTRACT

The impact of the side in middle cerebral artery (MCA) ischemic stroke is not well established. Our aim was to analyze the differences between right (RMCA) and left middle cerebral artery (LMCA) stroke in patients submitted to intravenous thrombolysis and the influence of the affected side in the patient's mortality after 3 months. **Method:** Patients with MCA ischemic stroke submitted to intravenous thrombolysis from March 2010 to December 2011 at two Brazilian Stroke Centers were included. Differences between patients with RMCA and LMCA stroke were identified by univariate analysis. **Results:** Forty-five patients with RMCA stroke and 67 with LMCA stroke were analyzed. Patients with LMCA had a higher incidence of atrial fibrillation ( $p = 0.031$ ), although patients with RMCA more often had a previous ischemic stroke ( $p = 0.034$ ). The mortality over 3 months was similar for either side (OR = 1.20 ; 0.37 - 4.29,  $p = 0.772$ ). **Conclusion:** The side of the MCA ischemic stroke did not influence the patients mortality.

**Keywords:** stroke, middle cerebral artery stroke, thrombolytic therapy, prognosis, mortality.

## RESUMO

O impacto do lado de acometimento da artéria cerebral média (ACM) não é bem estabelecido. Nosso objetivo é analisar as diferenças entre pacientes com acidente vascular isquêmico (AVCI) de ACM direita (ACMD) e esquerda (ACME) submetidos à trombólise endovenosa e a influência do lado acometido na mortalidade em 3 meses. **Método:** Pacientes com AVCI ACMD e ACME submetidos à trombólise endovenosa entre Março de 2010 a Dezembro de 2012 em duas Unidades de AVC brasileiras foram incluídos. Diferenças entre AVCI ACMD e ACME foram identificadas pela análise univariada. **Resultados:** Quarenta e cinco pacientes com AVCI de ACMD e 67 de ACME foram analisados. Pacientes com AVCI de ACME tiveram maior incidência de fibrilação atrial ( $p = 0,031$ ), enquanto de ACMD maior de AVCI prévio ( $p = 0,034$ ). A mortalidade em 3 meses foi similar em ambos os grupos (OR = 1,20; 0,37 - 4,29,  $p = 0,772$ ). **Conclusão:** O lado de acometimento da ACM no AVCI não influencia na mortalidade.

**Palavras-chaves:** acidente vascular isquêmico, artéria cerebral média, terapia trombolítica, prognóstico, mortalidade.

The influence of the side of the ischemic stroke (IS) and the outcome remains controversial; with some studies demonstrating a worse prognosis in those patients with right MCA (RMCA) as compared to left MCA (LMCA) IS, thus suggesting a possible laterality effect<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>. This could be related to a delay in treatment time, as well as a result of the fact that the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) tends to favour the evaluation of the dominant (usually left) hemisphere over the non-dominant one<sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>. However, most recent studies could not find any differences in the outcomes

comparing either side of MCA IS<sup>7,8,9</sup>. The aim of the present study was to evaluate if there was a relation between the affected side and the mortality in the first 3 months in patients with MCA IS submitted to intravenous thrombolysis (IVTT).

## METHOD

This is a cross-sectional and retrospective study with prospective data collection from medical records in a

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Departamento de Neurologia, Curitiba PR, Brazil;

<sup>2</sup>Hospital Municipal São José, Departamento de Neurologia, Joinville SC, Brazil.

**Correspondence:** Marcos C. Lange; Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia; Rua General Carneiro, 181 / 4º andar; 80060-900 Curitiba PR, Brazil; E-mail: langeneuro@gmail.com

**Conflict of Interest:** There is no conflict of interest to declare.

Received 22 October 2014; Received in final form 12 March 2015; Accepted 01 April 2015.



computerized date registry. The study group consisted of patients with stroke in the MCA territory, including cortical, subcortical and deep lesions, who underwent IVTT from 1<sup>st</sup> March 2010 to 31<sup>st</sup> December 2011 at two Brazilian Stroke Centres (Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná in Curitiba, Paraná; and the Hospital Municipal São José in Joinville, Santa Catarina). Stroke management, including the standardized IVTT, was based on current guidelines<sup>10,11,12,13</sup>. Exclusion criteria were the following: the presence of bilateral MCA stroke during the same admission, the presence of an infarction outside of the MCA territory during the same admission, intra-arterial rescue therapy, and incomplete data about the territory of infarction and the modified Rankin score (mRS) at 3 months. Although, among all ischemic stroke subtypes, lacunar strokes have been considered the most benign, this subtype was not excluded because reviewed studies show that thrombolysis is an effective treatment in those cases and the prognosis can be better or without significant trend for better or worse outcome compared with others etiologies<sup>10,14,15,16,17,18</sup>. The ethics committees of both hospitals had previously evaluated and authorized the study.

Neurologists certified in the use of the NIHSS examination evaluated all of the patients at both centres using the validated Portuguese version of the NIHSS<sup>19</sup>. The NIHSS was stratified in three different severity groups based on total punctuation: mild ranging from 0 to 3; moderate: 4 - 19; and severe: 20 - 42<sup>9</sup>.

The main outcome measure was mortality during the three months after stroke onset. The other outcome variables evaluated were hemorrhagic transformation (HT), symptomatic HT (SHT), functional independency as defined as a mRS  $\leq 2$  on discharge, mRS  $\leq 2$  after three months and death during admission.

HT was defined as a hemorrhagic infarction (HI) in which a petechial bleeding inside the infarcted area was demonstrated on control neuroimaging, but without a space-occupying effect. A parenchymal haemorrhage (PH) was defined as a haemorrhage with a space-occupying effect<sup>20,21</sup>. A SHT was defined as brain imaging evidence of HT with clinical worsening, which was indicated by an increase of at least four points in the NIHSS score<sup>15</sup>.

The statistical analyses were performed with the Statistica 8.0 software: statistical significance was assessed by either the Student's *t*-test or the Mann-Whitney's test for continuous variables and the  $\chi^2$ -test or Fisher's exact test for categorical variables. Statistical significance was set at a *p* < 0.05 value with a 95% confidence interval.

## RESULTS

During the study period, 112 MCA IS patients were analysed: 45 (40.2%) RMCA and 67 (59.8%) LMCA. Table 1 shows the demographic and admission variables of both groups. On the one hand patients with LMCA IS had atrial fibrillation

more often when compared to the RMCA IS group (34.3% vs. 15.6%, *p* = 0.031), while on the other hand patients with RMCA IS were more prone to have had a history of previous IS as compared to the LMCA IS ones (6% vs. 20%, *p* = 0.034). Regardless of laterality, patients with a history of previous IS on admission had a lower punctuation in the NIHSS scale if compared to those without ( $7 \pm 7$  vs.  $15 \pm 5.8$ , *p* = 0.027).

In LMCA IS, the etiological distribution was: 14 (20.9%) had an atherothrombotic cause, 26 (38.8%) were cardioembolic, two (3%) had lacunar strokes and the remaining 25 (37.3%) had an undetermined mechanism. In RMCA IS, the etiological classification was: 14 (31.1%) were atherothrombotic, 17 (37.8%) cardioembolic, two (4.4%) lacunar and 12 (26.7%) had an undetermined cause (*p* = 0.529).

Both sides of unilateral MCA compromise had similar median NIHSS on admission (14 vs. 14, *p* = 0.456). Nevertheless, those patients that had a more severe compromise, the severe NIHSS subgroup, were more frequent in the LMCA IS group than in the RMCA IS (20 vs. 4, *p* = 0.009) (Table 1).

The outcome findings of each group are presented in Table 2. There was no statistically significant difference between the RMCA IS and LMCA IS groups for any of the outcome measures.

## DISCUSSION

The present study failed to demonstrate that there was a difference in the mortality after 3 months between RMCA IS and LMCA IS. However, there is still some controversy in the literature regarding whether the side of the MCA IS can have any influence in its prognosis. Some authors suggested that patients with RMCA IS could have a longer symptom-to-needle time and a lower score in neurological scales because these scores are predominantly focused on language items, therefore favouring LMCA IS, and thus having a negative impact in the treatment and a worse outcome when compared to LMCA IS<sup>1,2,4,5,6</sup>. In the present study, the symptom-to-needle time and the median NIHSS were similar in both groups. Additionally, the LMCA IS group had a greater number of severely compromised patients as compared to the RMCA IS group, and this could have influenced the results obtained. Previous studies have shown that the influence of the dominant hemisphere occurs predominantly in those patients within the lower total punctuation of NIHSS score subgroup, because the lateralization of hemispheric compromise has a significant influence on the cortical items, mostly on those related to assessment of language and comprehension, an effect which disappears in patients with greater compromise and higher scores, becoming similar for either side<sup>9</sup>.

It was observed that in the RMCA stroke patients with HT (*n* = 5), most of them had SHT (*n* = 4), but this did not change the patients outcome and also it was not

**Table 1.** Demographic and admission variables comparing LMCA and RMCA stroke patients.

	LMCA n (%)	RMCA n (%)	P
	67 (59.8)	45 (40.2)	
Age (in years) mean $\pm$ SD	65.6 $\pm$ 14.4	65.6 $\pm$ 14.4	0.986
Female gender n (%)	38 (56.7)	22 (48.9)	0.445
Arterial hypertension n (%)	47 (70.2)	34 (75.6)	0.667
Diabetes mellitus n (%)	10 (14.9)	11 (24.4)	0.225
Coronary heart disease n (%)	9 (13.4)	8 (17.8)	0.596
Hypercholesterolemia n (%)	51 (76.1)	35 (77.8)	1
Smoking n (%)	19 (28.4)	11 (24.4)	0.840
Previous ischemic stroke n (%)	4 (6)	9 (20)	0.034
Cardiac heart failure n (%)	8 (11.9)	7 (15.6)	0.585
Previous TIA n (%)	1 (1.5)	1 (2.2)	1
Atrial fibrillation n (%)	23 (34.3)	7 (15.6)	0.031
mRS med (min-max)	0 (0-3)	0 (0-2)	0.353
SNT mean $\pm$ SD	168.4 $\pm$ 56.2	177.5 $\pm$ 57.2	0.986
NIHSS on admission med (min-max)	14 (4-29)	14 (4-23)	0.456
Stratification NIHSS:			0.009
Mild NIHSS (%)	0	0	
Moderate NIHSS (%)	47 (70.2)	41 (91.1)	
Severe NIHSS (%)	20 (29.9)	4 (8.9)	
Glycemic levels (mg/dL) mean $\pm$ SD	119.8 $\pm$ 39.4	123 $\pm$ 51.1	0.708
Creatinine levels (mg/dL) mean $\pm$ SD	0.92 $\pm$ 0.38	1.1 $\pm$ 0.78	0.168
Systolic blood pressure (mmHg) mean $\pm$ SD	154.6 $\pm$ 27.2	148.7 $\pm$ 24.5	0.242
Diastolic blood pressure (mmHg) mean $\pm$ SD	89.4 $\pm$ 16	85.1 $\pm$ 14.8	0.160

LMCA: left middle cerebral artery ischemic stroke; RMCA: right middle cerebral artery ischemic stroke; TIA: transient ischemic attack; mRS: modified Rankin score; SNT: symptoms-to-needle time; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; MCA: middle cerebral artery; CT: computed axial tomography; IV: intravenous; IVT: intravenous thrombolytic therapy; SD: standard deviation.

**Table 2.** Outcomes comparing LMCA and RMCA patients.

	LMCA n (%)	RMCA n (%)	P
	67 (59.8)	45 (40.2)	
Any hemorrhagic transformation n (%)	14 (20.9)	5 (11.1)	0.208
Symptomatic hemorrhagic transformation n (%)	6 (8.9)	4 (8.8)	0.303
Death during admission n (%)	15 (22.4)	9 (20)	0.818
mRS < 3 on discharge n (%)	24 (35.8)	16 (35.6)	1.00
Mortality in 3 months n (%)	19 (28.4)	12 (26.7)	1.00
mRS < 3 in 3 months n (%)	30 (44.8)	19 (42.2)	0.847

LMCA: left middle cerebral artery ischemic stroke; RMCA: right middle cerebral artery ischemic stroke; mRS: modified Rankin score.

statistically significant when compared to LMCA stroke patients (HT = 14, SHT = 6). When analyzed all SHT in the current study (n = 10, 8.9%), this was similar when compared to previous large trials<sup>10,30</sup> and real world studies<sup>13</sup>.

There are some limitations in the present study. First, only those patients with MCA strokes that underwent intravenous thrombolysis were analysed; this restricted the validation of the current data with other topographies and with non-thrombolysis treated patients. The retrospective method excluded patients without complete data and this could also have influenced the observed results. In addition to the previous validation of NIHSS in the Portuguese-speaking Brazilian population<sup>19</sup>, patients included in this study could have different cultural and educational levels, predominantly in regards to the language items, and this could have affected

the observed results. Language dominance with neuropsychological testing was not evaluated in the present model. Finally, this study did not assess the mortality in the different severity groups based on NIHSS. Nevertheless, some studies suggest that the influence of the dominant hemisphere occurs predominantly when there is lower total punctuation of NIHSS score<sup>2</sup> and in our study there is no patient with mild NIHSS in any of the groups. However, this is the first study that includes only patients who underwent IVTT and uses a differentiated analysis of NIHSS.

In conclusion, the side of MCA IS did not influence the patient's outcome in the present study and therefore should not be used as a prognostic marker. Future studies should emphasize other factors that could be used to establish the prognosis of MCA IS in a more reliable manner.

## References

- Woo D, Broderick JP, Kothari RU, Lu M, Brott T, Lyden PD et al. Does the National Institutes of Health Stroke Scale favor left hemisphere strokes? NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1999;30(11):2355-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2355>
- Fink JN, Selim MH, Kumar S, Silver B, Linfante I, Caplan LR et al. Is the association of National Institutes of Health Stroke Scale scores and acute magnetic resonance imaging stroke volume equal for patients with right- and left-hemisphere ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33(4):954-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000013069.24300.1D>
- Lyden P, Claesson L, Havstad S, Ashwood T, Lu M. Factor analysis of the National Institutes of Health Stroke Scale in patients with large strokes. *Arch Neurol*. 2004;61(11):1677-80. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.11.1677>
- Di Legge S, Fang J, Saposnik G, Hachinski V. The impact of lesion side on acute stroke treatment. *Neurology*. 2005;65(1):81-6. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000167608.94237.a3>
- Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Berger K, Steimetz H, Neumann-Haefelin T. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *Lancet*. 2005;366(9483):392-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67024-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67024-9)
- Di Legge S, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V. Neglecting the difference: does right or left matter in stroke outcome after thrombolysis? *Stroke*. 2006;37(8):2066-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000229899.66019.62>
- Mateo I, Pinedo A, Escalza I, Garcia-Monco JC. Laterality does not influence early mortality in MCA ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(7):628-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.10.002>
- Fink JN, Frampton CM, Lyden P, Lees KR. Does hemispheric lateralization influence functional and cardiovascular outcomes after stroke?: an analysis of placebo-treated patients from prospective acute stroke trials. *Stroke*. 2008;39(12):3335-40. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.523365>
- Blondin NA, Staff I, Lee N, McCullough LD. Thrombolysis in right versus left hemispheric stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(4):269-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.04.012>
- The National Institute of Neurological Disorders, Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
- Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV). Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2002;60(3A):675-80. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000400032>
- Adams HP Jr, Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation*. 2007;115(20):e478-534. Erratum in: *Circulation*. 2007;116:e515. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.181486>
- Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Fluhmki E, Dávalos A et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*. 2008;39(12):3316-22. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510768>
- Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, Hamilton SA, Tong DC. Efficacy of IV tissue plasminogen activator in acute stroke: does stroke subtype really matter? *Neurology*. 2003;61(1):71-5. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000071228.56362.36>
- Fluri F, Hatz F, Rutgers MP, Georgiadis D, Sekoranja L, Schwegler G et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke attributable to small artery occlusion. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1054-60. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02961.x>
- Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Vitanen V, Curtze S, Atula S et al. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment: descriptive subtype analysis. *Stroke*. 2011;42(1):102-6. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597534>
- Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Alonso de Leciana M, Egido J, Reig-Roselló G, Díaz-Otero F et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: the Madrid Stroke Network data. *Eur J Neurol*. 2012;19(12):1668-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03790.x>
- Pantoni L, Fierini F, Poggiani A. Thrombolysis in acute stroke patients with cerebral small vessel disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(1):5-13. <http://dx.doi.org/10.1159/000356796>
- Cincura C, Pontes-Neto OM, Neville IS, Mendes HF, Meneses DF, Mariano DC et al. Validation of the National Institutes of Health Stroke Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: the role of cultural adaptation and structured interviewing. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(2):119-22. <http://dx.doi.org/10.1159/000177918>
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, Kummer R et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA*. 1995;274(13):1017-25. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530130023023>
- Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, Bluhmki E. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the European Cooperative. *Stroke*. 1997;28(5):957-60. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.5.957>

Predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with MCA stroke with intravenous thrombolysis (DUCCI; LANGE; ZÉTOLA, 2016).



## Predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with MCA stroke with intravenous thrombolysis

Renata Dal-Prá Ducci<sup>1</sup> · Marcos Christiano Lange<sup>1</sup> ·  
Viviane de Hiroki Flumignan Zétola<sup>1</sup>

Received: 21 September 2016 / Accepted: 10 December 2016  
© SIMI 2016

**Abstract** Early risk stratification of mortality and dependence is important for guiding medical decision-making in stroke care. The study aim is to evaluate whether there are any differences between risk factors for in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with first-episode ischemic stroke in the middle cerebral artery (MCA) receiving intravenous thrombolysis (IVT) treatment. The study comprised a single-center cohort of patients admitted consecutively for first-episode MCA ischemic stroke. A logistic regression analysis was performed to determine the variables associated with in-hospital mortality and dependence at discharge. We included 169 patients (50.9% women) with a mean age of  $64.1 \pm 12.9$  years and a median National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score of 13 (range 3–26) at admission. Nineteen patients (11.2%) died as inpatients [the main cause of death was found to be infection (47.4%)]. The independent predictors for in-hospital mortality were: age (OR 1.09, 95% CI 1.03–1.15,  $p = 0.004$ ) and NIHSS score ( $>17$ ) at admission (OR 1.17, 95% CI 1.05–1.30,  $p = 0.004$ ). Two other crude models used to analyze in-hospital mortality (age and symptoms-to-needle time, and age and symptomatic intracerebral hemorrhage) were significant. NIHSS score ( $>11$ ) at admission (OR 1.29, 95% CI 1.17–1.42,  $p < 0.001$ ) and large artery atherosclerosis stroke (OR 3.10, 95% CI 1.10–8.76,  $p = 0.031$ ) were independently associated with dependence at discharge. Overall, the predictors for mortality and

dependence in patients with first-episode MCA ischemic stroke treated with IVT were different. This knowledge might help to improve the management of this devastating disease.

**Keywords** Morbidity · Mortality · Outcome assessment (Health Care) · Stroke · Thrombolytic therapy

### Introduction

Stroke is the second leading cause of mortality and the third leading cause of disability-adjusted life years worldwide [1–4]. The territory of the middle cerebral artery (MCA) is the area in the brain most commonly affected during ischemic stroke. Even with the best management practices, patients with ischemic stroke in the region of the MCA have high mortality and disability rates [5–7].

Intravenous thrombolysis (IVT) is a guideline-endorsed treatment for ischemic stroke [6, 8–11] that significantly improves early and late outcomes in selected patients [12]. The development of early risk stratification for mortality and dependence is essential in order to optimize treatment and medical decision-making following stroke. Research regarding the risk factors and outcomes in patients with MCA ischemic stroke treated with IVT is sparse.

The aim of the present study was to evaluate whether there is a difference between the risk factors for in-hospital mortality and dependence at discharge for patients with first-episode ischemic stroke in the region of the MCA treated with IVT.

✉ Renata Dal-Prá Ducci  
re\_ducci@yahoo.com.br

<sup>1</sup> Department of Neurology, Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia, Universidade Federal do Paraná, Rua General Carneiro, 181-4° andar, Curitiba, PR 80060-900, Brazil

## Methods

A single-center historical cohort study was performed. The entire study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration of 1975 (as revised in 2004 and 2008) and was approved by the Local Ethics Committee.

The sample consisted entirely of patients with first-episode acute MCA ischemic stroke who received IVT treatment with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) at a standard dose of 0.9 mg/kg in the Hospital de Clínicas from the Federal University of Paraná between March 2010 and February 2015. Ischemic stroke was defined as the occurrence of a sudden-onset focal neurological deficit, lasting more than 24 h or leading to death, which was attributed to a focal cerebral injury caused by cerebral infarction [13], after the exclusion of intracranial hemorrhage using non-contrast brain computed tomography (CT). The study group consisted of patients consecutively admitted with first-episode ischemic stroke in the region of the MCA, including cortical, subcortical, and deep lesions (lacunar stroke), as indicated by brain CT or magnetic resonance (MR) scans performed at least 24 h after the onset of stroke, or earlier, if neurological deterioration occurred [increase of 4 points or more on the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) within 24 h of IVT], and who were treated with IVT. Exclusion criteria included the following: the presence of an infarction outside the area of the MCA during the same admission (for example, infarctions co-occurring in the region of the MCA and the anterior cerebral artery), intra-arterial rescue therapy, and incomplete data sets.

## Parameters observed

The Hospital Stroke Databank and medical records were used to extract the following data: age, sex, gender, risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, atrial fibrillation, coronary artery disease, congestive heart failure, and current smoking; as indicated by patients or relatives or by the use of treatment for these conditions), symptoms-to-needle time (SNT) in minutes (min), the severity of the ischemic stroke as determined by examination by a trained neurologist and quantified using the NIHSS and the Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) at admission [14], fasting glucose levels, baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR), stroke subtype according to the SSS-TOAST algorithm [classified as, cardio-embolism (CE), large artery atherosclerosis (LAA), small artery occlusion, other determined etiologies, and stroke of undetermined etiology (UND)] [15], in-hospital complications [pneumonia, early seizure, myocardial infarction, symptomatic intracerebral hemorrhage (SICH) defined by a parenchymal

hemorrhage type 2 with an increase of 4 points or more in NIHSS scale within 36 h of treatment with IVT, malignant stroke and uncontrolled atrial fibrillation] [16, 17].

## Outcomes

The primary outcomes were death during hospitalization and dependence at discharge. The clinical outcome at discharge was evaluated using the modified Rankin score (mRS), with dependence defined as a score of 3–5, and mortality defined as a score of 6.

## Statistical analysis

To compare the differences between the death and no-death groups, and the dependence and no-dependence groups a Fisher's exact test was used for categorical parameters and a Mann–Whitney *U* test or a Student's *t* test were used for quantitative parameters.

Further associations were investigated using logistic regression and the Wald test, categorizing variables of interest and adjusting for covariates to determine the independent significant predictors for dependence at discharge and for in-hospital mortality.

Due to the small sample size, it was not possible to use more than two variables at a time in the logistic regression analysis for in-hospital mortality. Since age was related to several variables for in-hospital mortality, as indicated by the Student's *t* test, Pearson's correlation, and Spearman's correlation, age was included in the final models. To further predict in-hospital mortality, we combined age with uncorrelated variables that were significant in the univariate analysis, such as the NIHSS, SNT, and SICH, to create different crude models.

In addition, using a logistic regression analysis it was possible to determine the odds of in-hospital mortality and dependence for every point increase on the NIHSS, after adjusting for other significant variables. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to define a cut-off on the NIHSS for predicting in-hospital mortality and dependence at discharge. All differences were deemed significant at a level of  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using Stata v.14.1.

## Results

Three hundred patients underwent IVT during the study period, and only 21 (7%) underwent a control brain MRI scan, while the others underwent a brain CT scan. One hundred and eighty-nine patients met the eligibility criteria and only 4 (2.2%) underwent a control brain MRI scan. Twenty patients were excluded from the study, 12 patients



because of an infarction outside the region of the MCA during the same admission, 6 patients because they received intra-arterial rescue therapy, and 2 patients because of incomplete data sets.

In total, 169 patients were included in this study and only 4 (2.4%) underwent a control MRI scan. The mean age at admission was  $64.1 \pm 12.9$  years, 50.9% of the individuals were women, and all patients had an mRS  $< 2$ . Dependency before the stroke was not an exclusion criterion. The median NIHSS score at admission was 13 (range 3–26). A good clinical outcome (mRS = 0–2) was observed in 64 (37.9%) patients, while 86 (50.9%) patients were discharged with a major disability (mRS = 3–5), and 19 (11.2%) patients died during hospitalization (Fig. 1). The demographics, clinical features, stroke subtypes, and stroke severity, based on dependence at discharge and in-hospital mortality, are summarized in Table 1.

In terms of the in-hospital mortality analyses, the patients who died were older (74.3 vs. 62.8 years,  $p < 0.001$ ), had more severe strokes (median admission NIHSS 18 vs. 12,  $p < 0.001$ ), had a higher SNT (235 vs. 195 min,  $p = 0.020$ ), and presented more frequently with SICH (42.1 vs. 3.3%,  $p < 0.001$ ) compared to patients who survived. Age was related to many variables, including congestive heart failure, atrial fibrillation, eGFR, CE stroke, pneumonia, and malignant stroke (Table 2). After adjusting for the crude variables associated with in-hospital mortality, age, and baseline NIHSS remained significant independent predictors of mortality (Table 3). In a logistic regression analysis adjusting for age, each 1-point increase in the NIHSS score at admission was associated with a 17% increase in the odds of in-hospital mortality (OR 1.17, 95% CI 1.05–1.30,  $p = 0.004$ ). Two other crude models for in-hospital mortality were analyzed and the following results were obtained: age (OR 1.11, 95% CI 1.04–1.18,  $p = 0.001$ ) and SNT (OR 1.01, 95% CI 1.001–1.02,  $p = 0.025$ ), and age (OR 1.12, 95% CI 1.04–1.19,  $p = 0.001$ ) and SICH (OR 22.7, 95% CI 5.37–97.1,  $p < 0.001$ ) (Table 3).

The most common cause of death was infection, which presented in 9 (47.4%) patients, followed by SICH, which was observed in 5 (26.3%) patients, malignant stroke which was observed in 4 (21%) patients, and cardiovascular events which occurred in 1 (5.3%) patient. The patients who died because of infection all had pneumonia.

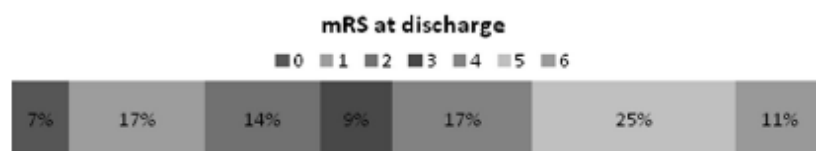
With regard to the analysis of dependence at discharge, dependent patients presented more frequently with severe strokes (median admission NIHSS 16 vs. 8.5,  $p < 0.001$ ), ASPECTS scores  $\leq 7$  in the CT scan at admission (12.8 vs. 3.1%,  $p = 0.043$ ), higher fasting serum glucose levels (104 vs. 96 mg/dL,  $p = 0.009$ ), pneumonia (18.6 vs. 3.1%,  $p = 0.004$ ), malignant stroke (12.8 vs. 0%,  $p = 0.003$ ), and LAA stroke (30.2 vs. 14.1%,  $p = 0.031$ ) compared to patients who were independent at discharge. When NIHSS score at admission, ASPECTS  $\leq 7$ , fasting glucose levels, LAA stroke, and pneumonia were included in the multiple logistic regression analysis for dependence at discharge, the NIHSS score at admission (OR 1.29, 95% CI 1.17–1.42,  $p < 0.001$ ) and LAA stroke (OR 3.10, 95% CI 1.10–8.76,  $p = 0.031$ ) emerged as significant independent predictors of dependence (Table 4).

The NIHSS score at admission was an important predictor of in-hospital mortality and dependence at discharge; however, the difference between both conditions was presented as the cut-off point in the ROC curve. For in-hospital mortality the NIHSS cut-off was  $> 17$  (sensitivity 57.9%, specificity 82%,  $p < 0.001$ ), while for dependence at discharge the cut-off was  $> 11$  (sensitivity 73.3%, specificity 73.4%,  $p < 0.001$ ) (Fig. 2).

## Discussion

The predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge were different in the present study. In crude analyses, age combined with the NIHSS score at admission, SNT, and SICH were significant predictors of in-hospital mortality. LAA stroke and NIHSS score at admission were associated with dependence at discharge.

In the current study, 11.2% of patients died in hospital. Previous in-hospital studies regarding all types of ischemic strokes showed a 7-day fatality rate of 3.3–8% [18, 19], and for patients treated with IVT the mortality rate varied between 7.2 and 11.4% [16, 20, 21]. The higher frequency of in-hospital mortality observed in the present study may reflect the increased severity of strokes occurring in the region of the MCA, as demonstrated by the median NIHSS score at admission. The most frequent causes of death in our study were pneumonia (47.4%), which was particularly



**Fig. 1** Outcome of patients with first-episode MCA ischemic stroke receiving treatment with IVT based on the modified Rankin Score (mRS) at discharge

**Table 1** Predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with first-episode MCA ischemic stroke receiving treatment with IVT

	In-hospital mortality			Dependence at discharge		
	Survived (n = 150)	Death (n = 19)	p	No dependence (n = 64)	Dependence (n = 86)	p
Age (in years), mean $\pm$ SD	62.8 $\pm$ 12.1	74.3 $\pm$ 14.5	<0.001 <sup>†</sup>	62.4 $\pm$ 11.7	63 $\pm$ 12.5	0.756 <sup>†</sup>
Female sex gender, n (%)	75 (50)	11 (57.9)	0.628 <sup>‡</sup>	30 (46.9)	45 (52.3)	0.621 <sup>‡</sup>
Arterial hypertension, n (%)	100 (66.7)	12 (63.2)	0.799 <sup>‡</sup>	43 (67.2)	57 (66.3)	1 <sup>‡</sup>
Diabetes mellitus, n (%)	28 (18.7)	2 (10.5)	0.532 <sup>‡</sup>	13 (20.3)	15 (17.4)	0.677 <sup>‡</sup>
Hyperlipidemia, n (%)	35 (23.3)	5 (26.3)	0.777 <sup>‡</sup>	15 (23.4)	20 (23.3)	1 <sup>‡</sup>
Atrial fibrillation, n (%)	29 (19.5)	13 (68.4)	<0.001 <sup>‡</sup>	13 (20.3)	16 (18.6)	0.837 <sup>‡</sup>
Coronary artery disease, n (%)	11 (7.3)	1 (5.3)	1 <sup>‡</sup>	6 (9.4)	5 (5.8)	0.530 <sup>‡</sup>
Congestive heart failure, n (%)	15 (10)	10 (52.6)	<0.001 <sup>‡</sup>	6 (9.4)	9 (10.5)	1 <sup>‡</sup>
Current smoking, n (%)	44 (29.3)	3 (15.8)	0.283 <sup>‡</sup>	20 (31.3)	24 (27.9)	0.718 <sup>‡</sup>
Symptoms-to-needle time, med (min–max)	195 (50–304)	235 (125–290)	0.020 <sup>§</sup>	207.5 (50–275)	180 (55–304)	0.153 <sup>§</sup>
NIHSS at admission, med (min–max)	12 (3–26)	18 (9–23)	<0.001 <sup>§</sup>	8.5 (3–8)	16 (4–26)	<0.001 <sup>§</sup>
ASPECTS $\leq$ 7, n (%)	13 (8.7)	2 (10.5)	0.678 <sup>‡</sup>	2 (3.1)	11 (12.8)	0.043 <sup>‡</sup>
Fasting glucose (mmol/L), med (min–max)	5.55 (3.71–18.31)	6.38 (3.44–10.54)	0.115 <sup>§</sup>	5.32 (3.71–18.31)	5.77 (3.82–17.98)	0.009 <sup>§</sup>
Baseline of estimated glomerular filtration (mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ), mean $\pm$ SD	87.3 $\pm$ 30.8	53.2 $\pm$ 24	<0.001 <sup>†</sup>	86 $\pm$ 29.6	88.2 $\pm$ 31.8	0.668 <sup>†</sup>
SSS-TOAST classification						
Cardioembolic stroke, n (%)	41 (27.3)	13 (68.4)	<0.001 <sup>‡</sup>	18 (28.1)	23 (26.7)	0.855 <sup>‡</sup>
Large artery atherosclerosis stroke, n (%)	35 (23.3)	0	0.014 <sup>‡</sup>	9 (14.1)	26 (27)	0.031 <sup>‡</sup>
Stroke of undetermined etiology, n (%)	54 (36)	6 (31.6)	0.803 <sup>‡</sup>	26 (40.6)	28 (32.6)	0.390 <sup>‡</sup>
Small artery occlusion stroke, n (%)	13 (8.7)	0	0.366 <sup>‡</sup>	9 (14.1)	4 (4.65)	0.075 <sup>‡</sup>
Other cases causes of stroke, n (%)	7 (4.7)	0	1 <sup>‡</sup>	2 (3.1)	5 (5.8)	0.699 <sup>‡</sup>
Pneumonia, n (%)	18 (12)	7 (36.8)	0.010 <sup>‡</sup>	2 (3.1)	16 (18.6)	0.004 <sup>‡</sup>
Early seizure, n (%)	4 (2.7)	1 (5.3)	0.453 <sup>‡</sup>	0	4 (4.7)	0.136 <sup>‡</sup>
Myocardial infarction, n (%)	1 (0.7)	1 (5.3)	0.213 <sup>‡</sup>	0	1 (1.2)	1 <sup>‡</sup>
Symptomatic intracerebral hemorrhage, n (%)	5 (3.3)	8 (42.1)	<0.001 <sup>‡</sup>	0	5 (5.8)	0.072 <sup>‡</sup>
Malignant stroke, n (%)	11 (7.3)	4 (21)	0.070 <sup>‡</sup>	0	11 (12.8)	0.003 <sup>‡</sup>
Uncontrolled atrial fibrillation, n (%)	2 (1.3)	5 (26.3)	<0.001 <sup>‡</sup>	0	2 (2.3)	0.5 <sup>‡</sup>

MCA middle cerebral artery occlusion, IVT intravenous thrombolysis, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, ASPECTs Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score

<sup>†</sup> Student's *t* test; <sup>‡</sup> Fisher; <sup>§</sup> Mann–Whitney

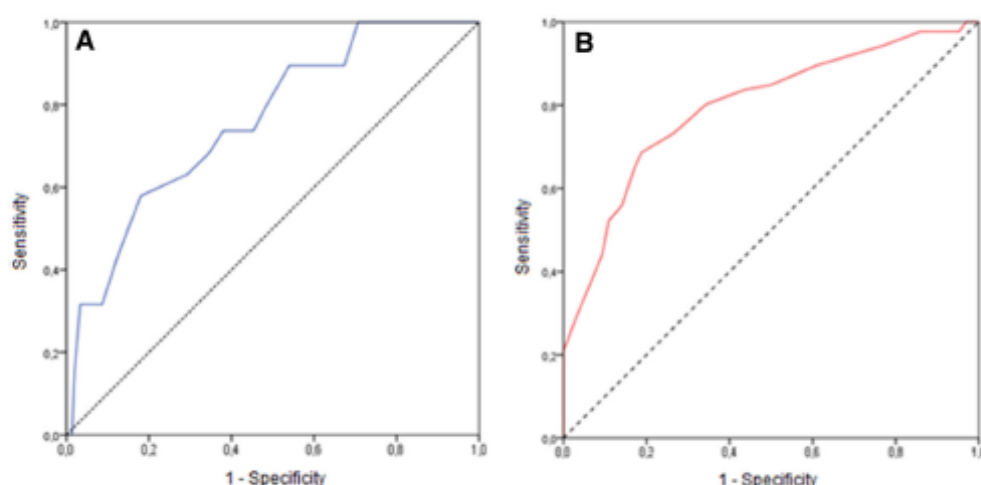
associated with secondary aspiration likely due to dysphagia or a compromised level of consciousness, and neuroendocrine-mediated systemic immunosuppression after stroke as result of the activation of 3 systems, namely the sympathetic system, the parasympathetic system, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis [22]. Regardless, there is no indication to treat patients with acute ischemic stroke with prophylactic antibiotics [23].

The literature is sparse regarding the differences between the predictors of mortality and dependence in stroke patients; however, this information is essential for guiding the medical decision after stroke.

As confirmed in this study, age is a recognized predictor of mortality in cerebrovascular and cardiovascular disease,

perhaps due to lower functional reserve and the presence of more advanced comorbidities in elderly patients, which contribute to decompensation and an increased risk of death but are not a contraindication for performing IVT [16, 18, 20, 24].

The presence of SICH and a higher SNT were also shown to be related to mortality in other studies [20, 24, 25]. In addition, Saver et al. revealed report that early thrombolytic treatment with a short SNT was associated with reduced mortality and SICH [26]. SNT is a modifiable factor that is subject to changes in health systems with the goal of reducing the mortality of patients receiving thrombolysis. An applicable strategy for reducing the SNT is the introduction of an exclusive thrombolytic bed. In a recent study,



**Fig. 2** ROC curves of NIHSS scores for predicting in-hospital mortality (a) and dependence at discharge (b) in patients with first-episode MCA ischemic stroke receiving treatment with IVT

sample size of the study limited the determination of all predictors for in-hospital mortality, and finally, the potential confounding effects of end of life management and in-hospital interventions, such as tracheostomy and percutaneous gastrostomy tubes, were not evaluated. In addition, it was not possible to include the comorbidity index since not all chronic diseases included in the Charlson comorbidity index were evaluated in this study. The major strength of the study is that we analyzed a homogeneous group of patients hospitalized for first-episode MCA ischemic stroke receiving treatment with IVT, and in-hospital mortality and dependence at discharge were verified independently.

In conclusion, the predictors of in hospital mortality and dependence at discharge were different in the present study. Age, NIHSS score at admission (especially above 17), SNT, and SICH were risk factors for in-hospital mortality, and LAA stroke and NIHSS score at admission (especially above 11) were associated with dependence at discharge in patients with first-episode MCA ischemic stroke receiving treatment with IVT. The knowledge gained from this study might help emergency and intensive care teams to improve the management of this devastating disease in the following manner. First, it may enable them to act on the modifiable risk factors for in-hospital mortality, such as SNT. Second, it helps them to observe older patients and patients with a higher NIHSS score, SICH or a higher SNT more closely related to the greater risk of mortality during hospitalization. Third, it may guide the evaluation of new advanced therapies, such as mechanical thrombectomy, and finally it may help in initiation of rehabilitation programs earlier and more intensively for

patients with LAA strokes or higher admission NIHSS scores in an attempt to improve the morbidity of patients.

#### Compliance with ethical standards

**Sources of funding statement** None.

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Statement of human and animal rights** This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas from Federal University of Paraná with exemption from the use of the informed consent term. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** This study was approved by the local ethics committee with waiver of Documentation of Informed Consent.

#### References

1. Cabral NL, Muller M, Franco SC, Longo A, Moro C, Nagel V, Liberato RB, Garcia AC, Venancio VG, Gonçalves AR (2015) Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol* 15:1–7. doi:10.1186/s12883-015-0317-1
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D,



- Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA 3rd, Porini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De León FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwelb DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. (Erratum in: *Lancet* 2013; 381: 628)
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Badier LM, Bahalim AN, Barker-Collo S, Barrero LH, Bartels DH, Basáñez MG, Baxter A, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bernabé E, Bhalla K, Bhandari B, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Black JA, Blencowe H, Blore JD, Blyth F, Bolliger I, Bonaventure A, Boufous S, Bourne R, Boussinesq M, Braithwaite T, Brayne C, Bridgett L, Brooker S, Brooks P, Brugh TS, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Buckle G, Budke CM, Burch M, Burney P, Burstein R, Calabria B, Campbell B, Canter CE, Carabin H, Carapetis J, Carmona I, Cella C, Charlson F, Chen H, Cheng AT, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahiya M, Dahodwala N, Damsere-Derry J, Danaei G, Davis A, De Leo D, Degenhardt L, Dellavalle R, Delossantos A, Denenberg J, Derrett S, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dherani M, Diaz-Torne C, Dolk H, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Edmond K, Elbaz A, Ali SE, Erskine H, Erwin PJ, Espindola P, Ewoigbokhan SE, Farazdaghi F, Feigin V, Felson DT, Ferrari A, Ferri CP, Fèvre EM, Finucane MM, Flaxman S, Flood L, Foreman K, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Fransen M, Freeman MK, Gabbe BJ, Gabriel SE, Gakidou E, Ganatra HA, Garcia B, Gaspari F, Gillum RF, Gmel G, Gonzalez-Medina D, Gosselin R, Grainger R, Grant B, Groeger J, Guillemin F, Gunnell D, Gupta R, Haagsma J, Hagan H, Halasa YA, Hall W, Haring D, Hao JM, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Higashi H, Hill C, Hoen B, Hoffman H, Hotez PJ, Hoy D, Huang JJ, Ibeanusi SE, Jacobsen KH, James SL, Jarvis D, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Jonas JB, Karthikeyan G, Kassebaum N, Kawakami N, Keren A, Khoo JP, King CH, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Laden F, Lalloo R, Laslett LL, Lathlean T, Leasher JL, Lee YY, Leigh J, Levinson D, Lim SS, Limb E, Lin JK, Lipnick M, Lipshultz SE, Liu W, Loane M, Ohno SL, Lyons R, Mabweijano J, MacIntyre MF, Malekzadeh R, Mallinger L, Manivannan S, Marcenes W, March L, Margolis DJ, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGill N, McGrath J, Medina-Mora ME, Meltzer M, Mensah GA, Merriman TR, Meyer AC, Migliori V, Miller M, Miller TR, Mitchell PB, Mock C, Mocumbi AO, Moffitt TE, Mokdad AA, Morada L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moran A, Morawska L, Mori R, Murdoch ME, Mwaniki MK, Naidoo K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nelson PK, Nelson RG, Nevitt MC, Newton CR, Nolte S, Norman P, Norman R, O'Donnell M, O'Hanlon S, Olives C, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Page A, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Patten SB, Pearce N, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Pesudovs K, Phillips D, Phillips MR, Pierce K, Pion S, Polanczyk GV, Polinder S, Pope CA 3rd, Popova S, Porini E, Pourmalek F, Prince M, Pullan RL, Ramaiah KD, Ranganathan D, Razavi H, Regan M, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Richardson K, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, De León FR, Ronfani L, Room R, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Saha S, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Schwelb DC, Scott JG, Segui-Gomez M, Shahrzad S, Shepard DS, Shin H, Shivakoti R, Singh D, Singh GM, Singh JA, Singleton J, Sleet DA, Sliwa K, Smith E, Smith JL, Stapelberg NJ, Steer A, Steiner T, Stolk WA, Stovner LJ, Sudfeld C, Syed S, Tamburlini G, Tavakkoli M, Taylor HR, Taylor JA, Taylor WJ, Thomas B, Thomson WM, Thurston GD, Tleyjeh IM, Tonelli M, Towbin JA, Truelsen T, Tsilimbaris MK, Ubeda C, Undurraga EA, van der Werf MJ, van Os J, Vavilala MS, Venketasubramanian N, Wang M, Wang W, Watt K, Weatherall DJ, Weinstock MA, Weintraub R, Weisskopf MG, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiebe N, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams SR, Witt E, Wolfe F, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Zaidi AK, Zheng ZJ, Zonies D, Lopez AD, AlMazroa MA, Memish ZA (2012) Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2197–2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4. (Erratum in: *Lancet* 2013; 381: 628)
4. Chang KC, Lee HC, Tseng MC, Huang YC (2010) Three-year survival after first-ever ischemic stroke is predicted by initial stroke severity: a hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg* 112:296–301. doi:10.1016/j.clineuro.2009.12.016
5. Bruening T, Al-Khaled M (2015) Stroke-associated pneumonia in thrombolized patients: incidence and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:1724–1729. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.045
6. Doriák T, Král M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, Šaňák D, Zapletalová J, Antalíková K, Kaňovský P (2015) Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke* 10:1224–1228. doi:10.1111/ijss.12626
7. Hedna VS, Bodhit AN, Ansari S, Falchuk AD, Stead L, Heilman KM, Waters MF (2013) Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *J Clin Neurol* 9:97–102. doi:10.3988/jcn.2013.9.2.97
8. Kent DM, Ruthazer R, Decker C, Jones PG, Saver JL, Bluhmki E, Spertus JA (2015) Development and validation of a simplified stroke-thrombolytic predictive instrument. *Neurology* 85:942–949. doi:10.1212/WNL.0000000000001925
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, American Heart Association Stroke Council, Council

- on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:870–947. doi:10.1161/STROKEAHA.113.00566a
10. American College of Emergency Physicians, American Academy of Neurology (2013) Clinical Policy: use of intravenous tPA for the management of acute ischemic stroke in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2013(61):225–243. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.11.005
11. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghini Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D, Investigators ECASS (2008) Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359:1317–1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656
12. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brozman M, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G (2010) Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 375:1695–1703. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6
13. Hatano S (1976) Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 54:541–543
14. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM (2005) Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 22:1534–1542
15. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ (2005) An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 58:688–697
16. Al-Khaled M, Matthias C, Eggers J (2014) Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:7–11. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.04.004
17. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Frilá T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Roine RO, Toni D, Vanhooren G, Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators (2008) Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 39:3316–3322. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510768
18. Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS (2011) Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 42:2806–2812. doi:10.1161/STROKEAHA.111.619049
19. Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK, Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group (2008) Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 39:2318–2324. doi:10.1161/STROKEAHA.107.510362
20. Tong X, George MG, Yang Q, Gillespie C (2014) Predictors of in-hospital death and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with thrombolytic therapy: Paul Coverdell Acute Stroke Registry 2008–2012. *Int J Stroke* 9:728–734. doi:10.1111/ijs.12155
21. Bateman BT, Schumacher HC, Boden-Albala B, Berman MF, Mohr JP, Sacco RL, Pile-Spellman J (2006) factors associated with in-hospital mortality after administration of thrombolysis in acute ischemic stroke patients: an analysis of the nationwide inpatient sample 1999–2002. *Stroke* 37:440–446
22. Hannawi Y, Hannawi B, Rao CP, Suarez JL, Bershad EM (2013) Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles. *Cerebrovasc Dis* 35:430–443. doi:10.1159/000350199
23. Tziomalos K, Ntaios G, Miyakis S, Papanas N, Xanthos A, Agapakis D, Milonidis H, Savopoulos C, Maltezos E, Hatzitolios AI (2016) Prophylactic antibiotic treatment in severe acute ischemic stroke: the Antimicrobial chemoprophylaxis for Ischemic STroke In MaceDonla-Thrace Study (ARISTEDIS). *Intern Emerg Med* 11:953–958. doi:10.1007/s11739-016-1462-2
24. Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, Gillette MA, Albright KC, Beasley TM, Martin-Schild S (2013) Identification of modifiable and nonmodifiable risk factors for neurologic deterioration after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22:e207–e213. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.006
25. Bustamante A, García-Berrococo T, Rodríguez N, Lombart V, Ribó M, Molina C, Montaner J (2016) Ischemic stroke outcome: a review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med* 299–21. doi:10.1016/j.ejim.2015.11.030
26. Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Grau-Sepulveda MV, Pan W, Olson DM, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH (2013) Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke. *JAMA* 309:2480–2488. doi:10.1001/jama.2013.6959
27. Tansini G, Ducci RD, Novak EM, Germiniani FM, Zetola VF, Lange MC (2016) Exclusive bed for thrombolysis. A simple measure that allows 85% of ischemic stroke patients to be treated in the first hour. *Arq Neuropsiquiatr* 74:373–375. doi:10.1590/0004-282X20160048
28. Antonenko K, Caso V (2016) No space left for intravenous thrombolysis in acute stroke: PROS. *Intern Emerg Med* 11:623–626. doi:10.1007/s11739-016-1457-z

Factors related to cardioembolism as major predictors of poor survival after first-ever MCA stroke treated with thrombolysis (DUCCI et al, 2017).



## Cerebrovascular Diseases

# Cerebrovascular Diseases

## Factors related to cardioembolism as major predictors of poor survival after first-ever MCA stroke treated with thrombolysis

Journal:	<i>Cerebrovascular Diseases</i>
Manuscript ID:	201610015.R2
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	19-Dec-2016
Complete List of Authors:	Ducci, Renata; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Department of Neurology Lanque, Marcos; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Department of Neurology Zétola, Viviane; Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Department of Neurology Rundek, Tatjana; University of Miami, Miller School of Medicine
Keywords:	Stroke, Intravenous thrombolytic therapy of stroke, prognosis, stroke outcome, predictors of outcome

SCHOLARONE™  
Manuscripts

### Decision Letter (201610015.R2)

**From:** hennerici@neuro.ma.uni-heidelberg.de

**To:** re\_ducci@yahoo.com.br

**CC:** hkinouchi@yamanashi.ac.jp

**Subject:** Cerebrovascular Diseases - Decision on Manuscript ID 201610015.R2 - Revised Manuscript

**Body:** 30-Dec-2016

Dear Mrs. Ducci:

It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled "Factors related to cardioembolism as major predictors of poor survival after first-ever MCA stroke treated with thrombolysis" in its current form for publication in Cerebrovascular Diseases. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of Cerebrovascular Diseases, we look forward to your continued contributions to the journal.

Yours sincerely,

Prof. Michael Hennerici  
Editor-in-Chief Cerebrovascular Diseases

# Factors Related to Cardioembolism as Major Predictors of Poor Survival after First-Ever Middle Cerebral Artery Stroke Treated with Thrombolysis

Renata Dal-Prá Ducci<sup>a</sup> Marcos Christiano Lange<sup>a</sup> Viviane de Hiroki<sup>■</sup>  
Flumignan Zétola<sup>a</sup> Tatjana Rundek<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil;

<sup>b</sup>Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA

© S. Karger AG, Basel

**PROOF Copy  
for personal  
use only**

ANY DISTRIBUTION OF THIS  
ARTICLE WITHOUT WRITTEN  
CONSENT FROM S. KARGER  
AG, BASEL IS A VIOLATION  
OF THE COPYRIGHT.

1. Please confirm that authors' names and initials have been identified correctly.  
Please check the author name "Viviane de Hiroki" and also add institutional affiliation.

## Key Words

Stroke · Intravenous thrombolytic therapy of stroke ·  
Prognosis · Stroke outcome · Predictors of outcome

## Abstract

**Background and Purpose:** Prognostic factors related to mortality rates after stroke have been reported; however, most studies included different treatments and did not focus solely on ischemic stroke. The study aimed to report the short- and long-term survival and predictors of death in patients with first-ever ischemic stroke in the middle cerebral artery (MCA) territory, submitted to intravenous thrombolysis (IVT). **Methods:** A prospective observational cohort study of patients with first-ever ischemic stroke in the MCA territory treated with IVT from March 2010 to February 2015 was conducted, and patients were followed up until May 2015. The Kaplan–Meier method was used to estimate the cumulative case fatality rates. The potential prognostic factors were identified using Cox proportional hazards regression analysis. **Results:** A total of 169 patients, 51% women of mean age of  $64.1 \pm 12.9$  years were followed up for a median time of 23.6 (8.1–36.2) months. At the end of the study, 53 (31.4%) patients had died. The estimated cumulative case fatality rate was 41.8% for 5 years. Chronic heart failure (hazards ratio [HR] 2.89, 95% CI 1.43–5.84,  $p = 0.003$ ), atrial fibrillation (HR 3.88, 95% CI 1.30–11.57,  $p = 0.015$ ), and symptom-

atic intracerebral hemorrhage (SICH; HR 7.83, 95% CI 3.43–17.92,  $p < 0.001$ ) were significant unfavorable independent outcome predictors. The most frequent cause of death was infection (46%). **Conclusions:** Stroke in the MCA territory has a high mortality rate, even in patients treated with IVT. SICH, atrial fibrillation, and chronic heart failure are modifiable factors related to cardioembolism that need to be aggressively targeted for improved outcomes after stroke.

© 2017 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Mortality after ischemic stroke might be related to the patient's access to quality healthcare and the support offered by the healthcare system, as well as the social and financial resources. These factors could explain why only one-third of all stroke deaths occur in high income countries [1–3]. In Brazil, the most common causes of mortality are cardiovascular and cerebrovascular diseases, but infective pathologies are also included in the top 5 causes of death. This can be explained by Brazil's great regional diversities in the access to care and the extent of the offered public health services [4, 5].

Prognostic factors related to short- and long-term mortalities after stroke have been reported in various countries, including Brazil [3, 6–10]; yet most studies

KARGER

© 2017 S. Karger AG, Basel

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/ced

Renata Dal-Prá Ducci  
Department of Neurology, Hospital de Clínicas  
Universidade Federal do Paraná  
Rua General Carneiro, 181 – 4º andar, Curitiba PR 80060-900 (Brazil)  
E-Mail re\_ducci@yahoo.com.br

have analyzed ischemic and hemorrhagic stroke together, without distinguishing the affected brain area or the treatment carried out for the patients. In addition, identification of predictors of mortality is essential in providing a guide for decision-making in stroke care and targeted prevention strategies.

The aim of the present study is to analyze the short- and long-term survivals of patients with first-ever ischemic stroke in the middle cerebral artery (MCA) territory, submitted to intravenous thrombolysis (IVT), and to identify the predictors of mortality and the major causes of death in these patients.

## Methods

This prospective observational cohort study included 169 consecutive patients with first-ever ischemic stroke in the MCA territory who underwent IVT at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná admitted between March 2010 and February 2015, based on the current protocol [11]. Stroke management, including the standardized IVT, was based on current guidelines [12–15]. This study was approved by the local Ethics Committee.

Patients with first-ever ischemic stroke in the MCA territory, including cortical, subcortical, and deep lesions, who underwent IVT were included. Exclusion criteria were the presence of an infarction outside of the MCA territory during the same admission, intra-arterial rescue therapy, and incomplete data.

The following variables were analyzed: age, sex, risk factors (arterial hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, atrial fibrillation, coronary artery disease, chronic heart failure, and current smoking), onset-to-needle-time, door-to-needle time, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) [16], fasting glucose, creatinine, baseline of estimated glomerular filtration rate, stroke subtype according to SSS-TOAST (classified into cardioembolism [CE], large artery atherosclerosis, small vessel occlusion [SVO], other determined etiologies [OTH], and stroke of undetermined etiology) [17], and in-hospital complications (pneumonia, early seizure, myocardial infarction, uncontrolled atrial fibrillation, malignant stroke, and symptomatic intra-cerebral hemorrhage [SICH]) [18, 19].

Mortality was identified based on the revised death certificates until May 2015 by 2 investigators. If there was a controversial opinion, a third investigator analyzed the data and made a decision. In the State of Paraná, the guidelines to identify the mortality cause is based on the mortality information system that includes the selection of the underlying causes of death, the research of all additional records to clarify the information, and to complete missing data through research of hospital records, as well as telephone contacts with physicians and searches of others system databases. The interpretation of mortality data is included in the standard death certificate form; the basic, the intermediate, and the immediate causes of death were evaluated and recorded. According to the international code of diseases and data collected in medical records, the causes of death were classified as the following: (1) deaths resulting from SICH; (2) deaths resulting from recurrent ischemic

stroke; (3) deaths resulting from late hemorrhagic stroke not related to IVT; (4) deaths resulting from malignant stroke; (5) deaths resulting from hemorrhage in other sites that were not intracerebral; (6) deaths caused by cardiovascular events (myocardial infarction, ruptured aortic aneurysms, and peripheral arterial disease); (7) deaths caused by infections; (8) deaths resulting from other causes such as cancer and injuries.

The Kaplan–Meier product limit method was used to generate survival probabilities and survival curves based on the 53 deaths within 1 day, up to 5 years after first-ever ischemic stroke. Cox proportional hazards regression was used to identify the predictors of survival. Since prognostic factors are often interrelated, Cox proportional hazards were also used in a multivariate analysis. The data are presented as hazards ratio (HR) and 95% CI. The factors that contributed to the outcome in the univariate analyses at  $p < 0.05$  were included in the multivariate model. All analyses were conducted using Stata version 14.1 software.

## Results

Three hundred patients underwent IVT during the study period, and 189 patients met the eligibility criteria. Twelve patients were excluded because they had an infarction outside of the MCA territory during the same admission, 6 patients were excluded because they were submitted to intra-arterial rescue therapy, and 2 patients were excluded because they had incomplete data.

A total of 169 patients with a mean age of  $64.1 \pm 12.9$  years were analyzed; 51% were women; the median of the NIHSS at admission was 13 (3–26); the median of onset-to-needle-time was 195 (50–304) min and, regarding the CT at admission, 15 patients (8.9%) had ASPECTS score of  $\leq 7$  (Table 1). The median follow-up time was 23.6 months (interquartile range 8.1–36.2 months) and no patient was lost in the follow-up period. The benefit of IVT was observed as the median of the NIHSS score at hospital discharge as 4 points, ranging from 0 to 22 points ( $p < 0.01$ ).

During the study period, 53 (31.4%) patients died, 36 (68%) within the first year after stroke and 17 (32%) after this period. The cumulative mortality at 1-month, 3-month, 1-year, 3-year, and 5-year was 10.7, 14.8, 21.2, 35.7, and 41.8%, respectively. The case fatality was greatest in the first year after stroke, especially early after stroke onset (Fig. 1).

The results of univariate and multivariate Cox proportional hazards analyses of predictors are presented in Tables 2 and 3. The multivariate predictive model revealed that chronic heart failure (HR 2.89, 95% CI 1.43–5.84,  $p = 0.003$ ), atrial fibrillation (HR 3.88, 95% CI 1.30–11.57,  $p = 0.015$ ), and SICH (HR 7.83, 95% CI 3.43–17.92,  $p < 0.001$ ) were significantly associated with mortality. The survival varied between different ischemic stroke



**Table 1.** Demographic and clinical features

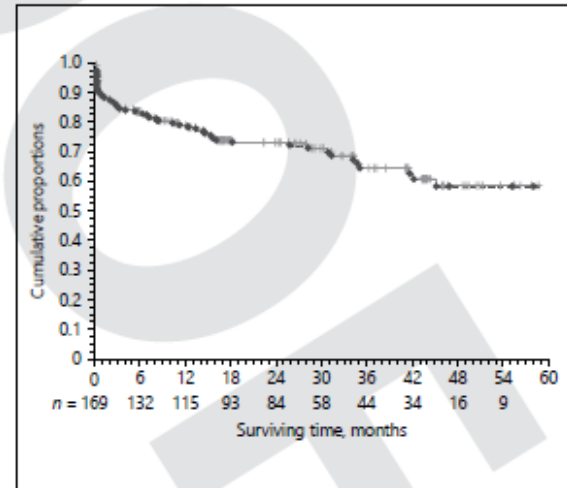
	<i>n</i> = 169
Age, years, mean $\pm$ SD	64.1 $\pm$ 12.9
Gender, female, <i>n</i> (%)	86 (50.9)
Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	112 (66.3)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	43 (25.4)
Hyperlipidemia, <i>n</i> (%)	40 (23.7)
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	42 (24.8)
Coronary artery disease, <i>n</i> (%)	12 (7.1)
Chronic heart failure, <i>n</i> (%)	25 (14.8)
Current smoking, <i>n</i> (%)	47 (27.8)
Onset-to-needle time, median (min–max)	195 (50–304)
Door-to-needle time, median (min–max)	41 (5–155)
NIHSS at admission, median (min–max)	13 (3–26)
ASPECTS $\leq$ 7, <i>n</i> (%)	15 (8.9)
Fasting glucose, mmol/L, median (min–max)	5.7 (3.4–18.3)
Creatinine level, mmol/L, median (min–max)	0.04 (0.02–0.3)
Baseline of estimated glomerular filtration, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD	83.8 $\pm$ 31.8
SSS-TOAST, <i>n</i> (%)	
Large artery atherosclerosis stroke	35 (20.7)
Cardioembolic stroke	54 (32)
Stroke of undetermined etiology	60 (35.5)
Small artery occlusion stroke	13 (7.7)
Other cases of stroke	7 (4.1)
Pneumonia, <i>n</i> (%)	18 (14.8)
Early seizure, <i>n</i> (%)	5 (3)
Myocardial infarction, <i>n</i> (%)	2 (1.2)
Symptomatic intracerebral hemorrhage, <i>n</i> (%)	13 (7.7)
Malignant stroke, <i>n</i> (%)	15 (8.9)
Uncontrolled atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	7 (4.1)

subtypes by SSS-TOAST classification ( $p = 0.001$ ) and it was poor for CE stroke (Fig. 2). No patient with SVO stroke or OTH stroke died during the follow-up period.

The most common cause of death was infection, as presented in 24 (45.3%) patients, followed by cardiovascular events in 8 (15.1%) patients, SICh in 5 (9.4%), recurrent ischemic stroke in 4 (7.5%), malignant stroke in 4 (7.5%), hemorrhage in other sites that were not intracerebral in 2 (3.8%), hemorrhagic stroke not related to IVT in 1 (1.9%), and other causes in 5 (9.4%) patients (Fig. 3). Among 24 patients who died because of infection, 19 (79.1%) had pneumonia, 3 (12.5%) had urinary sepsis, 1 (4.2%) had soft tissue infection, and 1 (4.2%) had endocarditis.

## Discussion

The 5-year survival rate of patients after first-ever ischemic stroke in the MCA territory submitted to IVT was 58% in our study. Infection was the cause of death in



**Fig. 1.** Histogram demonstrating the mortality after first-ever ischemic stroke in MCA territory submitted to IVT.

**Table 2.** Univariate Cox proportional-hazards models for predictors of mortality in first-ever MCA stroke submitted IVT

Variable	p value	HR	95% CI
Age, years	<0.001	1.08	1.05–1.11
Gender, female	0.331	†	†
Arterial hypertension	0.046	1.97	1.01–3.82
Diabetes mellitus	0.510	†	†
Hyperlipidemia	0.595	†	†
Atrial fibrillation	<0.001	5.34	3.11–9.35
Coronary artery disease	0.544	†	†
Chronic heart failure	<0.001	3.64	2.02–6.57
Current smoking	0.108	†	†
Onset-to-needle time	0.620		
Door-to-needle time	0.003	1.013	1.004–1.021
NIHSS at admission	0.001	1.096	1.036–1.158
ASPECTS ≤7	0.167	†	†
Fasting glucose	0.841	†	†
Creatinine level	0.001	1.96	1.33–2.87
Baseline of estimated glomerular filtration	<0.001	0.977	0.967–0.987
Large artery atherosclerosis stroke	0.157	†	†
Cardioembolic stroke	<0.001	3.27	1.90–5.64
Stroke of undetermined etiology	0.485	†	†
Pneumonia	0.002	2.51	1.41–4.47
Early seizure	0.128	†	†
Myocardial infarction	0.340	†	†
Uncontrolled atrial fibrillation	<0.001	12.30	5.17–29.2
Malignant stroke	0.175	†	†
Symptomatic intracerebral hemorrhage	<0.001	8.38	4.22–16.63

† The variables with  $p \geq 0.05$ , the HR and 95% CI were not analyzed.

**Table 3.** Multivariate Cox proportional hazards models for predictors of mortality in first-ever MCA stroke submitted IVT

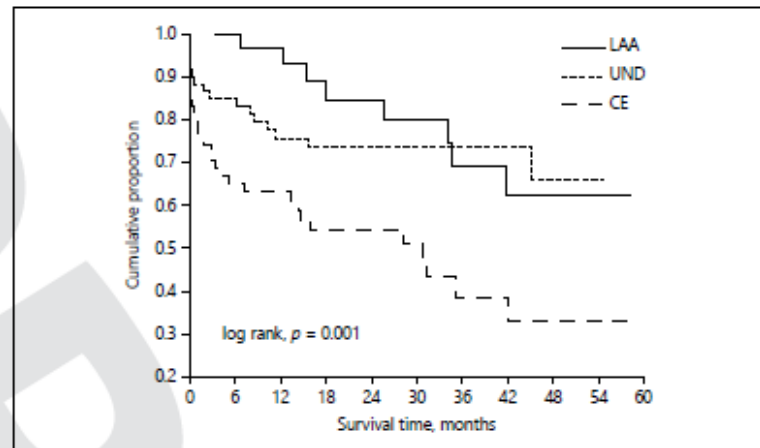
Variable	p value	HR	95% CI
Age, years	0.317	1.02	0.98–1.06
Arterial hypertension	0.732	0.88	0.42–1.86
Chronic heart failure	0.003	2.89	1.43–5.84
Atrial fibrillation	0.015	3.88	1.30–11.57
Door-to-needle time	0.261	1.01	1.00–1.02
NIHSS on admission	0.073	1.06	0.99–1.14
Baseline of estimated glomerular filtration	0.101	0.99	0.98–1.00
Cardioembolic stroke	0.620	0.77	0.27–2.21
Pneumonia	0.297	1.51	0.69–3.31
Symptomatic intracerebral hemorrhage	<0.001	7.83	3.43–17.92

almost half of the patients. The predictors of mortality in our study population were chronic heart failure, atrial fibrillation, and symptomatic intracerebral hemorrhage.

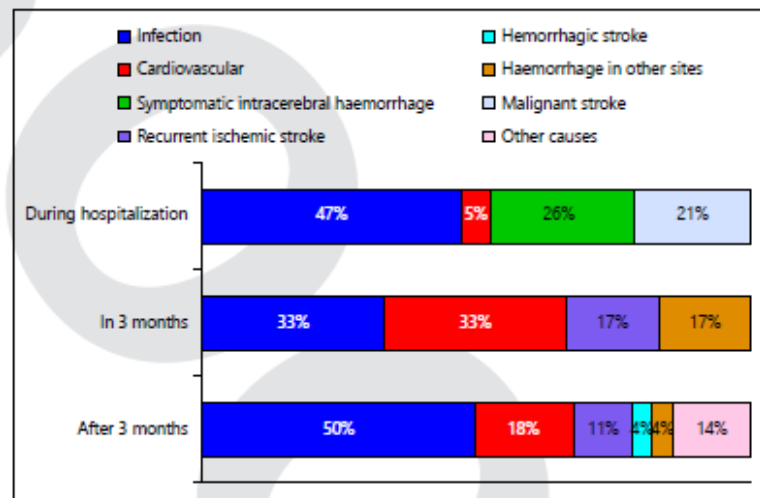
In previous studies, the estimated 30-day, 1-year, 3-year, and 5-year cumulative mortality after ischemic stroke ranged from 7.4 to 28% [2, 7–10, 20], 10.6–41%

[9–10, 20, 21], 33–49.5% [6, 9, 21], and 36–60% [9, 10, 22, 23], respectively. The present study reports similar results, but are at the higher end of these ranges. This could reflect the fact that the ischemic stroke in MCA territory has a high mortality, even in patients treated with IVT. Another fact to consider is that our patients had higher

**Fig. 2.** Histogram demonstrating the mortality from different types of ischemic stroke during different time intervals. CE, cardioembolic stroke; LAA, large artery atherosclerosis stroke; UND, stroke of undetermined etiology.



**Fig. 3.** Proportion of causes of death during different time intervals.



NIHSS score at admission and a lower frequency of stroke by small vessels occlusion, indicating greater severity. However, our results are restricted to a specific population of patients with ischemic stroke in the MCA territory who received IVT. In addition, the important socioeconomic disparity in Brazil may have influenced the outcome of the patients by affecting the management of stroke risk factors, as well as access to rehabilitation facilities, thus increasing the stroke mortality rate, especially with those patients associated with a high frequency of infection after stroke. The chance of death after stroke

is almost 3-fold higher for people living in areas with lower human development index strata than in those living in higher human development index areas, while the latter has a faster decline of the mortality [1, 24, 25]. In our study, the sample was composed of patients treated in a tertiary care public hospital, a facility in which these inequalities can become even more evident.

Reperfusion therapy, as carried out in all the patients in the current study, improves the short- and long-term outcomes [3, 21, 26], yet 2 previous studies demonstrated a high mortality rate after IVT within 5 years [22, 23],

similar to those observed in the present study (41.8%). For short-term follow-up, we report comparable survival data to those previously reported; 76% at 1 year, 66% at 3 years, and 53% at 4 years [21].

Different risk factors were related to mortality after stroke, depending on different follow-up times, stroke type and ischemic stroke subtypes, and treatment [2, 19, 20, 27–32]. In patients submitted to IVT, age and modified Rankin score  $>2$  at 3 months were independent risk factors of long-term mortality. In addition, NIHSS score on admission and after 24 h of thrombolysis, as well as occurrence of epileptic seizures, were also associated with unfavorable long-term outcome [21, 23]. In contrast to previous studies, our study did not demonstrate the impact of seizures, admission NIHSS, or age on mortality. In the present study, patients were younger [21–23, 26], had only a few cases of seizures, and their Rankin score at 3 months was not factored into the survival. This could explain some of the differences between this study and former studies.

The admission stroke severity, based on NIHSS scores affects the short-term survival [3], but may not affect the long-term survival, as observed in our study when we evaluated the whole period after stroke with a median follow-up time of 23.6 months, along with other studies [23]. Although NIHSS score either post-IVT or at discharge may be associated with poor long-term outcomes [21], it was not available in our study.

We report the presence of chronic heart failure, atrial fibrillation, and SICH to be important markers for mortality rates. Similarly, a recent study demonstrated that chronic heart failure was associated with a worse outcome after thrombolysis, with high mortality at day 90 [33]. In addition, other studies also confirm that patients with atrial fibrillation are at higher risk of death, both in the acute phase and in long-term follow-up phase after stroke [34, 35]. This is likely due to larger areas of hypoperfusion and lower recanalization, a common situation presented in MCA ischemic stroke patients [34]. Though the current study has a younger population when compared to that in other studies, the high frequency of cardiac abnormalities (chronic heart failure, atrial fibrillation) did not differ compared to that in previous studies [21–23].

According to previous studies, patients with strokes in the MCA territory have an increased risk of SICH after IVT, and an increased risk of poor and fatal outcome [36]. SICH is also more prevalent in CE stroke than in stroke due to other etiologies [37]. SICH and atrial fibrillation are important modifiable factors that need to be aggressively targeted for improved outcomes after stroke.

All these predictors could be associated directly or indirectly to cardioembolic stroke etiology. We substantiated this observation by showing that patients with CE stroke had a poor survival when compared to other stroke etiologies.

In contrast to previously published studies, where early death was related to the stroke lesion itself [28], and where after 1 year the most common cause of death was a cardiovascular event [9, 38, 39], in the present study, during the entire follow-up period, the most frequent cause of death was infection, particularly pneumonia. A powerful determinant of stroke outcome is the rehabilitation for neurological deficits. One possibility that may explain high mortality from infection is that the rehabilitation capacity and quality is not adequate in the hospital environment and especially not so, after hospital discharge, in Brazil. There is a high demand for stroke rehabilitation in the Brazilian Public Health System, and the access to post-hospitalization rehabilitation services and healthcare may directly impact the rates of infection. However, these factors were not evaluated in the present study. A joint multidisciplinary rehabilitation effort, during and after hospitalization, with a focus on early dysphagia screening, improving swallowing and urinary incontinence, and early mobilization, is necessary in these patients to prevent infections and thereby reduce potential causes of death [40–42]. Other strategy to reduce the hospital-acquired pneumonia, an important cause of in-hospital death, is the systematic oral care protocols. [43] The use of preventive antibiotics in stroke care is controversial and not recommended [44].

The present study has several limitations. First, it was performed in a single-center hospital-based case series, with a small sample size and only in-hospital variables were analyzed. In Curitiba, a Brazilian city with 1,893,997 inhabitants [45], there was only one single-center that provided thrombolytic therapy in the Healthy Public Service, this made it difficult to do a population-based prospective cohort study in patients submitted to thrombolysis. We also did not evaluate the functional outcome at discharge, the presence and the effect of rehabilitation, or post-discharge medical complications. Many studies are based on death certificates; however, they require attention when interpreting their results [1, 46, 47]. However, in the state of Paraná, a qualified adjudication team revises the death certificates that have been completed by field physicians by following the state guidelines. This team selects the underlying causes of death using a systematic review process that includes the research of all additional records to clarify the information and to com-



plete missing data. This procedure significantly improves the reliability of the death certificates [46, 47].

The major strengths of this study are the uniformity and strict diagnostic criteria, and the inclusion of a homogenous group of patients with first-ever MCA ischemic stroke, submitted to IVT, which represents the most commonly affected ischemic stroke territory [48] that is also amenable to a standard treatment endorsed by the guidelines [13–15].

## Conclusions

In our study, from an academic institution in Brazil, patients with ischemic stroke in the MCA territory after IVT have high mortality, mostly caused by a treatable complication, that is, infection. Therefore, stroke neurologists and general physicians must improve their care to reduce the risk of infection in this susceptible popula-

tion. Patients with chronic heart failure, atrial fibrillation, and SICH must be observed closely because these are independent factors that are related to negative outcome in the MCA IVT stroke population. These predictors could also guide the evaluation of new advanced therapies, such as mechanical thrombectomy, and preventive strategies for heart conditions including atrial fibrillation.

## Acknowledgments

Marcia Olandoski (Pontifícia Universidade Católica do Paraná) for statistical analysis.

## Disclosure Statement

All the authors report no disclosures. There is no conflict of interest to declare and no sponsorship or funding in this study.

## References

- Fernandes TG, Bando DH, Alencar AP, Benseñor IM, Lotufo PA: Income inequalities and stroke mortality trends in São Paulo, Brazil, 1996–2011. *Int J Stroke* 2015;10(suppl A100):34–37.
- Medic S, Beslac-Bumbastrevic L, Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T: Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. *J Clin Neurol* 2013;9:14–20.
- Chang KC, Lee HC, Tseng MC, Huang YC: Three-year survival after first-ever ischemic stroke is predicted by initial stroke severity: a hospital-based study. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:296–301.
- Kuster GW, Dutra LA, Brasil IP, Pacheco EP, Arruda MA, Volcov C, Domingues RB: Outcome determinants of stroke in a Brazilian primary stroke center. *Stroke Res Treat* 2014; 2014:194768.
- Indicadores e Dados Básicos: Brasil 2012 – IDB-2012. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tdb2012/matriz.htm> (accessed April 7, 2016).
- Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ: Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1873–1880.
- Appelros P, Nydevik I, Vitanen M: Poor outcome after first-ever stroke: predictors for death, dependency, and recurrent stroke within the first year. *Stroke* 2003;34:122–126.
- Collins TC, Petersen NJ, Menke TJ, Soucek J, Foster W, Ashton CM: Short-term, intermediate-term, and long-term mortality in patients hospitalized for stroke. *J Clin Epidemiol* 2003;56:81–87.
- Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C: Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke* 2003;34:1842–1846.
- Vernino S, Brown RD Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM: Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003;34:1828–1832.
- Lange MC, Zetola VF, Parolin MF, Zamproni LN, Fernandes AF, Piovesan EJ, Novak EM, Werneck LC: Curitiba acute ischemic stroke protocol: a university hospital and EMS initiative in a large Brazilian city. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:441–445.
- Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV): Primeiro consenso brasileiro para trombolise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:675–680.
- Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, Fernandes JG, Zetola VF, Gagliardi RJ, Vedolin I, Freitas GR: Executive Committee from Brazilian Stroke Society and the Scientific Department in Cerebrovascular Diseases: Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70: 621–629.
- Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, Fernandes JG, Gagliardi RJ, Oliveira-Filho J: Executive Committee from the Brazilian Stroke Society and the Scientific Department in Cerebrovascular Diseases of the Brazilian Academy of Neurology: Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:885–893.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H: American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology: Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870–947.
- Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevrick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM: Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1534–1542.
- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ: An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688–697.
- Al-Khaled M, Matthias C, Eggers J: Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23:7–11.



- 19 Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, Erla T, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Köhrmann M, Larrue V, Lees KR, Machnig T, Rotne RO, Toni D, Vanhooren G; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study Investigators: Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 2008;39:3316–3322.
- 20 Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, Jain A, Rabenstein AA, Decker WW, Agarwal D, Brown RD Jr: Cardioembolic but not other stroke subtypes predict mortality independent of stroke severity at presentation. *Stroke Res Treat* 2011;2011:281496.
- 21 Gensicke H, Setfidge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonatti LH, Lyrer PA, Engelter ST: Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 2013;80:919–925.
- 22 Aoki J, Kimura K, Sakamoto Y: Early administration of tissue-plasminogen activator improves the long-term clinical outcome at 5 years after onset. *J Neurol Sci* 2016;362:33–39.
- 23 Machado C, Pinho J, Alves JN, Santos AF, Ferreira Mdo C, Abreu MJ, Oliveira L, Mota J, Fontes JR, Ferreira C: Five-year outcome in stroke patients submitted to thrombolysis. *Stroke* 2015;46:2312–2314.
- 24 Kaup AO, Dos Santos BF, Victor ES, Cypriano AS, Lotenberg CL, Cendoroglo Neto M, Silva GS: Georeferencing deaths from stroke in São Paulo: an intra-city stroke belt? *Int J Stroke* 2015;10(suppl A100):69–74.
- 25 Lotufo PA, Bensenor IM: Stroke mortality in Brazil: one example of delayed epidemiological cardiovascular transition. *Int J Stroke* 2009;4:40–41.
- 26 Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, Christensen H, Ellemann K, Gøtzler K, Iversen H, Madsen C, Rasmussen MJ, Vestergaard K, Andersen G, Johnsen SP: Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2014;45:3070–3072.
- 27 Mathisen SM, Dalen I, Larsen JP, Kurz M: Long-term mortality and its risk factors in stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:635–641.
- 28 Hjalmarsson C, Manhem K, Bokemark L, Andersson B: The role of prestroke glycemic control on severity and outcome of acute ischemic stroke. *Stroke Res Treat* 2014;2014:694569.
- 29 Andersen KK, Andersen ZJ, Olsen TS: Predictors of early and late case-fatality in a nationwide Danish study of 26,818 patients with first-ever ischemic stroke. *Stroke* 2011;42:2806–2812.
- 30 Koton S, Tanne D, Green MS, Bornstein NM: Mortality and predictors of death 1 month and 3 years after first-ever ischemic stroke: data from the first national acute stroke Israeli survey (NASIS 2004). *Neuroepidemiology* 2010;34:90–96.
- 31 Saposnik G, Hill MD, O'Donnell M, Fang J, Hachinski V, Kapral MK; Registry of the Canadian Stroke Network for the Stroke Outcome Research Canada (SORCan) Working Group: Variables associated with 7-day, 30-day, and 1-year fatality after ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:2318–2324.
- 32 Bae HJ, Yoon DS, Lee J, Kim BK, Koo JS, Kwon O, Park JM: In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke. *Stroke* 2005;36:2441–2445.
- 33 Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Frank B, McMurray JJ, Lees KR; VISTA collaborators: Associations of chronic heart failure with outcome in acute ischaemic stroke patients who received systemic thrombolysis: analysis from VISTA. *Eur J Neurol* 2015;22:163–169.
- 34 Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network (RCSN) and the Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group: Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke* 2013;44:99–104.
- 35 Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, Marttila RJ, Salomaa V, Kaarsalo E, Salmi K, Sarti C, Sivenius J, Torppa J, Tuomilehto J: Atrial fibrillation and stroke. Mortality and causes of death after the first acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:311–315.
- 36 Strbian D, Salonen T, Meretoja A, Pitkäranta J, Putaala J, Salonen O, Silvennoinen H, Kaste M, Tatlisumak T; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group: Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis. *Neurology* 2011;77:341–348.
- 37 Wang XG, Zhang LQ, Liao XL, Pan YS, Shi YZ, Wang CJ, Wang YL, Liu LP, Zhao XQ, Wang YJ, Li D, Wang CX; Thrombolysis Implementation and Monitoring of acute ischemic stroke in China (TIMS-China) Investigators: Unfavorable outcome of thrombolysis in Chinese patients with cardioembolic stroke: a prospective cohort study. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:657–661.
- 38 Adams RJ, Chitumwizi MJ, Alpert JS, Awad IA, Cerqueria MD, Fayad P, Taubert KA; American Heart Association/American Stroke Association: Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:2310–2322.
- 39 Hartmann A, Rundek T, Mast H, Patk MC, Boden-Albala B, Mohr JP, Sacco RL: Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001;57:2000–2005.
- 40 Zhang S, He WB, Chen NH: Causes of death among persons who survive an acute ischemic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:467.
- 41 Al-Khaled M, Matthias C, Binder A, Mudter J, Schattschneider J, Pulkowski U, Strohmaier T, Niehoff T, Zybur R, Eggers J, Valdeuza JM, Royl G; QugSS II Group: Dysphagia in patients with acute ischemic stroke: early dysphagia screening may reduce stroke-related pneumonia and improve stroke outcomes. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:81–89.
- 42 Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, Matsui H, Fushimi K, Abo M: Very early versus delayed rehabilitation for acute ischemic stroke patients with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a nationwide retrospective cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:41–48.
- 43 Wagner C, Marchina S, Deveaux JA, Frayne C, Sulmonte K, Kumar S: Risk of stroke-associated pneumonia and oral hygiene. *Cerebrovasc Dis* 2016;41:35–39.
- 44 Vermett JD, Westendorp WF, Roos YB, Brouwer MC, van de Beek D, Nederkoorn PJ; PASS Investigators: Preventive ceftriaxone in patients with stroke treated with intravenous thrombolysis: post hoc analysis of the preventive antibiotics in stroke study. *Cerebrovasc Dis* 2016;42:361–369.
- 45 Cidades: IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=410690> (accessed April 7, 2016).
- 46 Furukawa TS, Mathias TA, Marcon SS: [Stroke mortality by residence and place of death: Paraná State, Brazil, 2007]. *Cad Saude Publica* 2011;27:327–334.
- 47 Fajardo S, Aerts DR, Bassaneis SL: [Accuracy of the Mortality Information System team in the specification of underlying cause of death in a State capital in southern Brazil]. *Cad Saude Publica* 2009;25:2218–2228.
- 48 Dornik T, Kral M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, Šaňák D, Zapletalová J, Antalíková K, Kaňovský P: Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke* 2015;10:1224–1228.

Predictors of dependence after MCA ischemic stroke submitted to thrombolysis (DUCCI; LANGE; ZÉTOLA, em revisão).

**Neurological Sciences**  
**PREDICTORS OF DEPENDENCE AFTER MCA ISCHEMIC STROKE SUBMITTED**  
**TO THROMBOLYSIS**  
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	NEUS-D-16-01208
Full Title:	PREDICTORS OF DEPENDENCE AFTER MCA ISCHEMIC STROKE SUBMITTED TO THROMBOLYSIS
Article Type:	Original Article
Keywords:	middle cerebral artery stroke; thrombolysis; outcome and process assessment (health care); risk Factor; morbidity.
Corresponding Author:	Renata Dal-Prá Ducci, M.D. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Renata Dal-Prá Ducci, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Renata Dal-Prá Ducci, M.D. Marcos Christiano Lange, PhD Viviane de Hiroki Flumignan Zétola, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Stroke is one of the most common causes of disability-adjusted life years worldwide. The aim of this study is to identify variables associated with dependence at 3 months and 3 months after the first-ever ischemic stroke in middle cerebral artery (MCA) territory submitted to intravenous thrombolysis (IVT). A single-center cohort study was performed of patients with first-ever MCA ischemic stroke treated with IVT at Hospital de Clínicas from Federal University of Paraná over 5 years were included. Demographic characteristics, risk factors, clinical characteristics at admission, CT-scan, in-hospital complications and in the follow-up were analyzed. Logistic regression was performed to determine variables associated with early and late dependence. A total of 144 patients were included, 51.5% women, and 47.2% were dependent at 3 months after stroke. NIHSS at admission (OR 1.3, 95%CI 1.16-1.45, <math>p&lt;0.001</math>), large artery atherosclerosis stroke (OR 4.11, 95% CI 1.31-12.85, <math>p=0.014</math>) and pneumonia during hospitalization (OR 9.17, 95%CI 1.42-59.07, <math>p=0.019</math>) were predictors for early dependence. For the late dependence analyses, 99 patients were included; 53.8% women, and 39.4% were dependent after 3 months of stroke. NIHSS at admission (OR 1.33, 95%CI 1.15-1.54, <math>p&lt;0.001</math>), pneumonia during hospitalization (OR 11.08, 95%CI 1.45-84.73, <math>p=0.019</math>) and seizure after discharge (OR 5.82, 95%CI 1.06-32.01, <math>p=0.040</math>) were predictors for dependence after 3 months. Besides stroke severity and etiology, complications in-hospital and after discharge were associated with dependence after first-ever ischemic stroke submitted to IVT in MCA territory. This information may be useful for implementing strategies to improve stroke care.</p>

**Full Title:** Predictors of dependence after MCA ischemic stroke submitted to thrombolysis

**Authors:**

Renata Dal-Prá Ducci MD, Marcos Christiano Lange PhD, Viviane de Hiroki Flumignan Zétola PhD.

Department of Neurology, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.

**Corresponding author:**

Renata Dal-Prá Ducci

Hospital de Clínicas, Serviço de Neurologia

Rua General Carneiro, 181

80060-900 – Curitiba-PR, Brazil

Fax number: (55)413233-2845

Phone number: (55)413233-2845/(55)4133606154

E-mail: re\_ducci@yahoo.com.br

**Running title:** Dependence in MCA stroke submitted to thrombolysis

**Compliance with Ethical Standards:** The study was approved by the Local Ethics Committee with the waiver of use of the informed consent.

**Conflict of Interest:** The authors declare that they have no conflict of interest.

*Predictors of dependence after MCA ischemic stroke submitted to thrombolysis*

*Abstract*

Stroke is one of the most common causes of disability-adjusted life years worldwide. The aim of this study is to identify variables associated with dependence at 3 months and 3 months after the first-ever ischemic stroke in middle cerebral artery (MCA) territory submitted to intravenous thrombolysis (IVT). A single-center cohort study was performed of patients with first-ever MCA ischemic stroke treated with IVT at Hospital de Clínicas from Federal University of Paraná over 5 years were included. Demographic characteristics, risk factors, clinical characteristics at admission, CT-scan, in-hospital complications and in the follow-up were analyzed. Logistic regression was performed to determine variables associated with early and late dependence. A total of 144 patients were included, 51.5% women, and 47.2% were dependent at 3 months after stroke. NIHSS at admission (OR 1.3, 95%CI 1.16-1.45,  $p<0.001$ ), large artery atherosclerosis stroke (OR 4.11, 95% CI 1.31-12.85,  $p=0.014$ ) and pneumonia during hospitalization (OR 9.17, 95%CI 1.42-59.07,  $p=0.019$ ) were predictors for early dependence. For the late dependence analyses, 99 patients were included; 53.8% women, and 39.4% were dependent after 3 months of stroke. NIHSS at admission (OR 1.33, 95%CI 1.15-1.54,  $p<0.001$ ), pneumonia during hospitalization (OR 11.08, 95%CI 1.45-84.73,  $p=0.019$ ) and seizure after discharge (OR 5.82, 95%CI 1.06-32.01,  $p=0.040$ ) were predictors for dependence after 3 months. Besides stroke severity and etiology, complications in-hospital and after discharge were associated with dependence after first-ever ischemic stroke submitted to IVT in MCA territory. This information may be useful for implementing strategies to improve stroke care.

**Keywords:** Middle Cerebral Artery Stroke; Thrombolysis; Outcome and Process Assessment (Health Care); Risk Factor; Morbidity.



### *Introduction*

Stroke is one of the most common causes of disability-adjusted life years worldwide [1]. The scoring systems implemented to predict outcome after stroke usually consider similar risk factors for mortality and dependence [2]; however, dependence is an important indicator of the efficacy of stroke care, an understanding of the variables associated with early and long-term dependence are crucial to improve the management of these patients.

The aim of the present study is to identify the variables associated with dependence at 3 months and after 3 months of the first-ever ischemic stroke in middle cerebral artery (MCA) territory treated with intravenous thrombolysis (IVT).

### *Methods*

A single-center cohort study was performed. The sample consisted of patients with first-ever acute MCA ischemic stroke who were treated with IVT in the Hospital de Clínicas from the Federal University of Paraná between March 2010 and February 2015, based on the current protocol [3]. Stroke management, including the standardized IVT, was based on current guidelines [4-6]. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas from the Federal University of Paraná.

Ischemic stroke was defined as the occurrence of a sudden onset focal neurological deficit, lasting more than 24 hours or leading to death, which was attributed to a focal cerebral injury caused by cerebral infarction [7], after the exclusion of intracranial hemorrhage using non-contrast brain computed tomography (CT). The study group consisted of patients consecutively admitted with first-ever ischemic stroke in the MCA territory, including cortical, subcortical and deep lesions (lacunar strokes), who underwent IVT. Exclusion criteria were the following: the presence of an infarction outside of the MCA territory during the same admission, intra-arterial rescue therapy, and patients who died within the first three months after stroke. For late dependence analyses, patients who lost to follow-up or died until May 2015 were also excluded.

One hundred sixty-nine consecutive patients with first-ever ischemic stroke in MCA territory were submitted to IVT in Hospital de Clínicas from Federal University of Paraná from March 2010 to January 2015. Nineteen patients were excluded from the study, because they died in the first three months after stroke. Forty-five patients (30%) were excluded from the late dependence analysis: 28 patients (62.2%) died and 17 patients (37.8%) were lost to follow-up.

Patients were evaluated in outpatient visits or contacted by telephone at three months (early dependence) and after three months (late dependence) to identify the modified Rankin Score (mRS) in these two moments.

The following variables were analyzed: age, sex, risk factors (arterial hypertension, atrial fibrillation, diabetes mellitus, coronary artery disease, hyperlipidemia, congestive heart failure, and current smoking; as indicated by patients or relatives or by the use of treatment for these conditions), symptom-needle time, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at admission and at discharge, Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) [8], laboratory exams, stroke subtype according to SSS-TOAST (classified as cardio-embolism, large artery atherosclerosis [LAA], small artery occlusion, other determined etiologies, and stroke of undetermined etiology) [9], in-hospital complications (symptomatic intracerebral hemorrhage [SICH] defined by a parenchymal haemorrhage type 2 with an increase of 4 points or more in NIHSS scale within 36 hours of treatment with IVT, malignant stroke, pneumonia, uncontrolled atrial fibrillation, myocardial infarction, and early seizure) [10] and complications during the follow-up (depression, dementia, stroke recurrence, myocardial infarction, intracerebral haemorrhage, and seizures after the discharge).

The primary outcome was defined by the mRS between 3 and 5 in the early and late dependence moments. The survival status was followed up until May 2015 by official death certificates.

The Fisher's exact test, Mann-Whitney test and T-student test were used for the univariate analysis. A logistic regression, including the variables with  $p < 0.05$ , was used to determine the independent significant predictors of early and late dependence. Some variables were not included in logistic regression because they have none, some or all cases related to the outcome studied, which could unsettle the model. For the model of logistic regression, the NIHSS at admission was chosen instead of the NIHSS at discharge, because the first influences the second and it is comprised of data present in all cases evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to define a cut-off in the NIHSS for predicting outcomes. All tests were carried out at a significance level of  $p < 0.05$ . The statistical analysis was performed using Stata v.14.1. software.

### *Results*

In the early dependence analyses, 144 patients were included; the mean age was  $68 \pm 11.4$  years-old, there were 35 (51.5%) women and the mRS 3-5 was observed in 68 (47.2%) patients. For the late dependence analyses, 99 patients were included; the mean age was  $63.7 \pm 11.9$  years-old, there were 21 (53.8%) women and the mRS 3-5 was observed in 39 (39.4%) patients. Table 1 presents the variables comparing dependent (mRS 3-5) and independent (mRS 0-2) patients at 3 months and after 3 months.

In the multiple logistic regression analysis, NIHSS at admission and pneumonia emerged as significant predictors of dependence in both moments. The large-artery atherosclerosis (LAA) stroke mechanism was a significant predictor of early dependence and seizure after discharge for late dependence. (Table 2)

The cut-off of NIHSS at admission was  $>12$  for early dependence (sensitivity 73.5%, specificity 78.9%,  $p<0.001$ ) and for late dependence (sensitivity 79.5%, specificity 73.3%,  $p<0.001$ ). The cut-off of NIHSS at discharge for dependence at 3 months was  $>7$  (sensitivity 84%, specificity 97.2%,  $p<0.001$ ), while for dependence after 3 months it was  $>4$  (sensitivity 90.9%; specificity 83%,  $p<0.001$ ) (Fig. 1).

### *Discussion*

The present study showed that, among patients with first-ever ischemic stroke in MCA territory submitted to IVT, the risk of dependence in any moment is related to NIHSS and in-hospital pneumonia. LAA stroke is an important factor for early dependence and seizure after discharge for late dependence.

The choice of the outcome event may be the main reason for different results presented in previous studies; mortality was used as the outcome in some studies, while others used dependence or a combination of mortality and dependence [2,10-14].

Baseline NIHSS scores strongly predicted outcome in different studies, including the present study. Very few patients with baseline scores of more than 15 had excellent outcomes after 3 months [15] and patients with scores  $\geq 14$  frequently require long-term care in nursing facilities [16].

Similar to this study which showed the LAA mechanism as an independent predictor of morbidity, Siegler et al. revealed that carotid stenosis impacted stroke severity and prognosis [17]. This may be because it is a marker for chronic microvascular disease [17], with perhaps a less functional reserve capable of undergoing neuroplasticity and consequently a lower ability to recover. These patients probably benefit from the use of thrombolysis plus mechanical thrombectomy [18] and early and intensive rehabilitation.

The relationship between pneumonia during hospitalization and long-term dependence could be that it may aggravate the original neuronal impairment, it may delay rehabilitation and it could increase stroke comorbidity [19].

The reason for seizure being a risk factor for late dependence remains unknown and rather hypothetical. Gensicke et al. found that seizures seem to have an unfavorable effect on long-term survival [12]. Bogousslavsky et al. observed that about 20% of patients with late seizures after stroke have worsening of the neurological deficit, a fact that contributes to the dependence of these patients [20]. In addition, the occurrence of seizures after discharge refers to the occurrence of cortical infarcts, which present a worse prognosis when compared to deep infarctions, which are usually associated with the occlusion of small arteries. Prophylaxis with anticonvulsant drugs is not indicated in patients after stroke, but the identification of patients at high risk for the development of seizures should be the object of future research in order to minimize their damages [21].



Our study has some limitations, as it was performed in a single-center and the analyzed data were from a hospital-based case series. In Curitiba, a Brazilian city with 1,893,997 inhabitants [22], there was only one single-center that offered thrombolytic therapy in the Healthy Public Service, this made it difficult to do a multicenter cohort study in patients underwent to thrombolysis. We also did not evaluate the presence and the effect of rehabilitation in our study and therefore we must be careful in evaluating the results obtained, since rehabilitation is a powerful determinant of stroke outcome. The major strength of the study is that it analyzed a homogeneous group of patients with first-ever MCA ischemic stroke submitted to IVT, which represents the most commonly affected area in ischemic stroke [23] and a standard treatment endorsed by guidelines [4-6], providing new insight into dependence and predictors in a strict and uniform population.

### *Conclusions*

Stroke severity, LAA stroke, in-hospital pneumonia and seizure after discharge were associated with dependence after first-ever ischemic stroke submitted to IVT in MCA territory. This could be considered to modify stroke care with the aim of patients having a better functional outcome. Therefore, we can reduce mortality and increase quality of life.

### *References*

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al (2012) . Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380:2197-2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
2. Baek JH, Kim K, Lee YB, Park KH, Park HM, Shin DJ, et al (2015) Predicting stroke outcome using clinical- versus imaging-based scoring system. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:642-648. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.009.
3. Lange MC, Zétola VF, Parolin MF, Zamproni LN, Fernandes AF, Piovesan EJ, et al (2011) Curitiba acute ischemic stroke protocol: a university hospital and EMS initiative in a large Brazilian city. *Arq Neuropsiquiatr* 69:441-445.
4. Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) (2002) Primeiro consenso brasileiro para trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 60:675-680.
5. Oliveira-Filho J, Martins SC, Pontes-Neto OM, Longo A, Evaristo EF, Carvalho JJ, et al (2012) Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part I. *Arq Neuropsiquiatr* 70:621-629.
6. Martins SC, Freitas GR, Pontes-Neto OM, Pieri A, Moro CH, Jesus PA (2012) Guidelines for acute ischemic stroke treatment: part II: stroke treatment. *Arq Neuropsiquiatr* 70:885-893.

7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, (2013) Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
8. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, et al (2001) Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1534-1542.
9. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ (2005) An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 58:688-697.
10. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A, et al (2008) Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST). *Stroke* 39:3316-3322. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510768.
11. Machado C, Pinho J, Alves JN, Santos AF, Ferreira Mdo C, Abreu MJ, et al (2015) Five-Year Outcome in Stroke Patients Submitted to Thrombolysis. *Stroke* 46:2312-2314. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009842.
12. Gensicke H, Seiffge DJ, Polasek AE, Peters N, Bonati LH, Lyrer PA, et al (2013) Long-term outcome in stroke patients treated with IV thrombolysis. *Neurology* 80:919-925. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182840c35.
13. Papavasileiou V, Milionis H, Michel P, Makaritsis K, Vennmou A, Koroboki E, et al (2013) ASTRAL score predicts 5-year dependence and mortality in acute ischemic stroke. *Stroke* 44:1616-1620. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001047.
14. Saposnik G, Reeves MJ, Johnston SC, Bath PM, Ovbiagele B; VISTA Collaboration (2013) Predicting clinical outcomes after thrombolysis using the iScore: results from the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke* 44:2755-2759. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001343.
15. Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al (1999) Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 53:126-131.
16. Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, et al (2003) Utility of the NIH Stroke Scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 34:134-137.

17. Siegler JE, Boehme AK, Kumar AD, Gillette MA, Albright KC, Beasley TM, et al (2013) Identification of modifiable and nonmodifiable risk factors for neurologic deterioration after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22:e207-13. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.11.006.
18. Antonenko K, Caso V (2016) No space left for intravenous thrombolysis in acute stroke: PROS. *Intern Emerg Med* 11:623-626. doi: 10.1007/s11739-016-1457-z.
19. Medic S, Beslac-Bumbasirevic L, Kistic-Tepavcevic D, Pekmezovic T (2013) Short-term and long-term stroke survival: the belgrade prognostic study. *J Clin Neurol* 9:14-20. doi: 10.3988/jcn.2013.9.1.14.
20. Bogousslavsky J, Martin R, Regli F, Despland PA, Bolyn S (1992) Persistent worsening of stroke sequelae after delayed seizures. *Arch Neurol* 49:385-388.
21. Bustamante A, Garcia-Berrocso T, Rodriguez N, Llombart V, Ribó M, Molina C, et al (2016) Ischemic stroke outcome: A review of the influence of post-stroke complications within the different scenarios of stroke care. *Eur J Intern Med* 29:9-21. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.030.
22. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2016) Cidades. <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=410690>. Accessed 7 April 2016.
23. Dornák T, Král M, Hazlinger M, Herzig R, Veverka T, Buřval S, et al (2015) Posterior vs. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis. *Int J Stroke* 10:1224-1228. doi: 10.1111/ij.s.12626.

Table 1. Predictors to early and late dependence of first-ever MCA ischemic stroke submitted to IVT.

	<i>Dependence in 3 months</i>			<i>Dependence after 3 months</i>		
	No dependence (n=76)	Dependence (n=68)	p	No dependence (n=60)	Dependence (n=39)	p
Age (in years) mean±SD	61.1 ± 12.7	63.6 ± 11.4	0.214*	59.6 ± 12.9	63.7 ± 11.9	0.116*
Female sex n (%)	37 (48.7)	33 (48.5)	1**	28 (46.7)	21 (53.8)	0.541**
Arterial hypertension n (%)	49 (64.5)	46 (67.6)	0.727**	32 (53.3)	26 (66.7)	0.215**
Diabetes mellitus n (%)	20 (26.3)	17 (25)	1**	12 (20)	11 (28.2)	0.466**
Hyperlipidemia n (%)	15 (19.7)	18 (26.5)	0.427**	10 (16.7)	13 (33.3)	0.087**
Atrial fibrillation n (%)	16 (21)	10 (14.7)	0.390**	10 (16.7)	1 (2.6)	0.046**
Coronary artery disease n (%)	7 (9.2)	3 (4.4)	0.334**	2 (3.3)	3 (7.7)	0.380**
Congestive heart failure n (%)	7 (9.2)	8 (11.8)	0.786**	5 (8.3)	4 (10.2)	0.736**
Current smoking n (%)	26 (34.2)	17 (25)	0.275**	20 (33.3)	12 (30.8)	0.829**
Symptom-to-needle time med (min-max)	207.5 (50-275)	180 (75-304)	0.175***	200 (50-275)	190 (110-304)	0.957***
NIHSS at admission med (min-max)	10 (3-18)	16 (4-24)	<0.001***	10 (3-20)	16 (4-22)	<0.001***
ASPECTS ≤7 n (%)	4 (5.3)	9 (13.2)	0.144**	1 (1.7)	5 (12.8)	0.040**
Fasting glucose (mmol/L) med (min-max)	5.4 (3.7-18.3)	5.8 (3.8-18)	0.026***	5.4 (3.7-18.3)	6 (4.4-18)	0.016***
Creatinine (mmol/L) med (min-max)	0.04 (0.02-0.18)	0.04 (0.03-0.14)	0.289***	0.04 (0.03-0.13)	0.040 (0.03-0.14)	0.382***
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) mean±SD	86.3 ± 30.2	88.8 ± 32.6	0.649*	90.1 ± 31.2	88.2 ± 31.9	0.769*
LAA stroke n (%)	9 (11.8)	26 (38.2)	0.031**	8 (13.3)	13 (33.3)	0.024**
Cardioembolic stroke n (%)	24 (31.6)	14 (20.6)	0.185**	18 (30)	5 (12.8)	0.055**
Undetermined stroke n (%)	28 (36.8)	23 (33.8)	0.730**	18 (30)	17 (43.6)	0.200**
Small vessel occlusion stroke n (%)	12 (15.8)	1 (1.5)	0.003**	13 (21.7)	0	0.001**
Other causes of stroke n (%)	2 (2.6)	5 (7.3)	0.255**	3 (5)	4 (10.3)	0.429**

Early seizure n (%)	0	4 (5.9)	0.047**	0	2 (5.1)	0.153**
Pneumonia n (%)	2 (2.6)	15 (22)	<0.001**	2 (3.3)	8 (20.5)	0.013**
Urinary tract infection n (%)	1 (1.3)	5 (7.3)	0.100**	1 (1.7)	3 (7.7)	0.297**
Malignant stroke n (%)	0	11 (14.1)	<0.001**	0	7 (17.9)	0.001**
Myocardial infarction n (%)	0	1 (1.5)	0.472	1 (1.7)	0	1
Symptomatic intracerebral hemorrhage n (%)	0	3 (4.4)	0.103	0	2 (5.1)	0.153
Uncontrolled atrial fibrillation n (%)	0	1 (1.5)	0.472	0	0	-
Length of stay at hospital med (min-max)	10 (3-26)	12 (1-71)	0.006***	9 (3-29)	11 (3-71)	0.047***
NIHSS at discharge <sup>1</sup> (min-max)	1 (0-10)	12 (4-22)	<0.001***	1 (0-22)	11 (1-19)	<0.001***
mRS > 2 at discharge n (%)	13 (17.1)	68 (100)	<0.001**	16 (26.7)	37 (94.9)	<0.001**
mRS > 2 in 3 months n (%)	-	-	-	7 (11.7)	37 (94.9)	<0.001**
Late seizure <sup>2</sup> n (%)	4 (5.6)	11 (18)	0.030**	3 (5.2)	10 (27.8)	0.004**
Depression <sup>3</sup> n (%)	14 (19.4)	14 (22.9)	0.673**	13 (22.4)	20 (27.8)	0.625**
Dementia <sup>3</sup> n (%)	2 (2.8)	6 (9.8)	0.142**	2 (3.4)	4 (11.1)	0.199**
Recurrent stroke <sup>3</sup> n (%)	3 (4.2)	2 (3.3)	1**	1 (1.7)	1 (2.7)	1**
Hemorrhagic stroke <sup>4</sup> n (%)	1 (1.4)	0	1**	0	0	-
Acute myocardial infarction <sup>3</sup> n (%)	0	0	-	0	0	-

\*T-Student; \*\*Fisher; \*\*\*Mann-Whitney; <sup>1</sup>dependence at 3 months: 71 non-dependent and 50 dependent, after 3 months 53 non-dependent and 33 dependent; <sup>2</sup>dependence at 3 months: 71 non-dependent and 61 dependent, after 3 months, 58 non-dependent and 36 dependent; <sup>3</sup>dependence at 3 months: 72 non-dependent and 61 dependent, after 3 months, 58 non-dependent and 36 dependent; <sup>4</sup>dependence at 3 months: 71 non-dependent and 61 dependent, after 3 months, 57 non-dependent and 36 dependent.

Abbreviations: MCA, middle cerebral artery occlusion; IVT, intravenous thrombolysis; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; eGRF, baseline of estimated glomerular filtration; LAA stroke, large artery atherosclerosis stroke; mRS, modified Rankin Score.

*Table 2.* Multiple logistic regression of potentials predictors for early and late dependence of first-ever MCA ischemic stroke submitted to IVT.

	Variables	OR	CI 95%	p*
Dependence at 3 months	NIHSS at admission	1.30	1.16-1.45	<0.001
	Fasting glucose	0.99	0.98-1.00	0.176
	Pneumonia	9.17	1.42-59.07	0.019
	LAA stroke	4.11	1.31-12.85	0.014
	Seizure after discharge	1.82	0.41-8.08	0.429
Dependence after 3 months	Atrial fibrillation	0.10	0.01-1.58	0.096
	NIHSS at admission	1.33	1.15-1.54	<0.001
	Fasting glucose	1.00	0.99-1.01	0.911
	Pneumonia	11.08	1.45-84.73	0.019
	LAA stroke	1.91	0.46-7.95	0.366
	Seizure after discharge	5.82	1.06-32.01	0.040

Multiple logistic regression and Wald test,  $p < 0.05$

Abbreviations: MCA, middle cerebral artery occlusion; IVT, intravenous thrombolysis; NIHSS, National Institute of Health Stroke Scale; CI, confidence interval; OR, odds ratio; LAA stroke, large artery atherosclerosis stroke.



*Fig. 1* ROC curves: NIHSS at admission for predicting early (a) and late (b) dependence; and NIHSS at discharge for predicting early (c) and late (d) dependence

